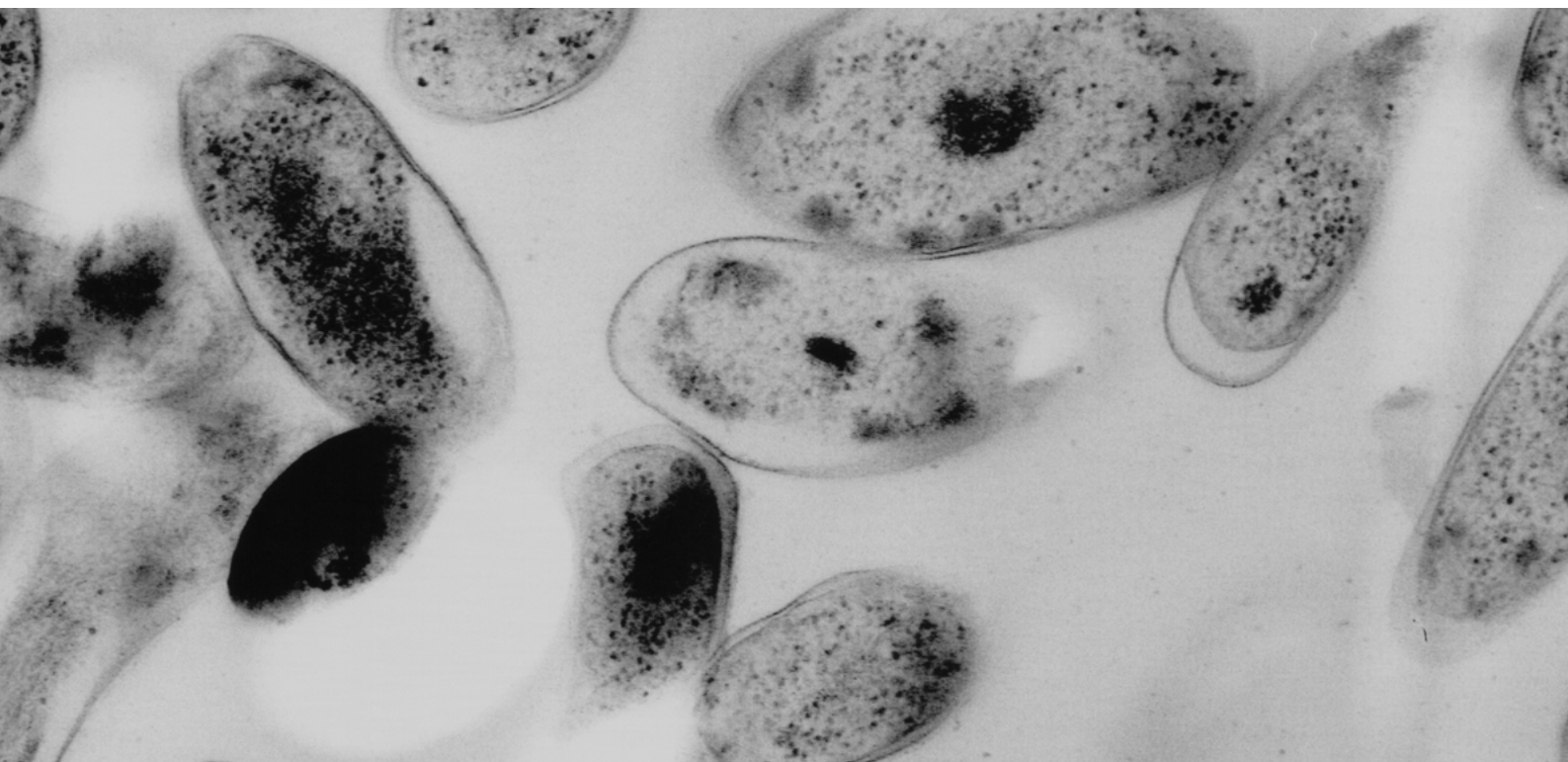


**ANNUAL REPORT**  
**of**  
**The Research Institute of Tuberculosis**  
**2006-2008**

**(財)結核予防会**  
**結核研究所研究業績集**



**(財)結核予防会結核研究所  
研究業績集**

**2006-2008**

表紙写真提供：山田博之（結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科）

# 序

## はじめに

結核研究所は1939年に設立されて以来、先進的技術の開発とともに、結核対策に直接寄与する応用研究を重視してきました。設立当時、結核は死亡原因の第一位を占め、罹患率も人口10万対500を越え、まさに国民病でありました。その後戦後の混乱期を経て、生活水準の向上や近代的対策の強力な推進により、我が国の結核罹患状況は世界的にもまれな著しい改善を示してきました。この間、結核研究所の果たしてきた役割が大きかったことは言うまでもありません。近年、罹患率は人口10万対20を切るに至り、2020年頃には10万対10の低まん延状態へ移行することが予測されています。それでも1万人近くの新発生があり、このままの対策では、わが国で結核は今後半世紀は公衆衛生上の課題として残り続けると考えられます。

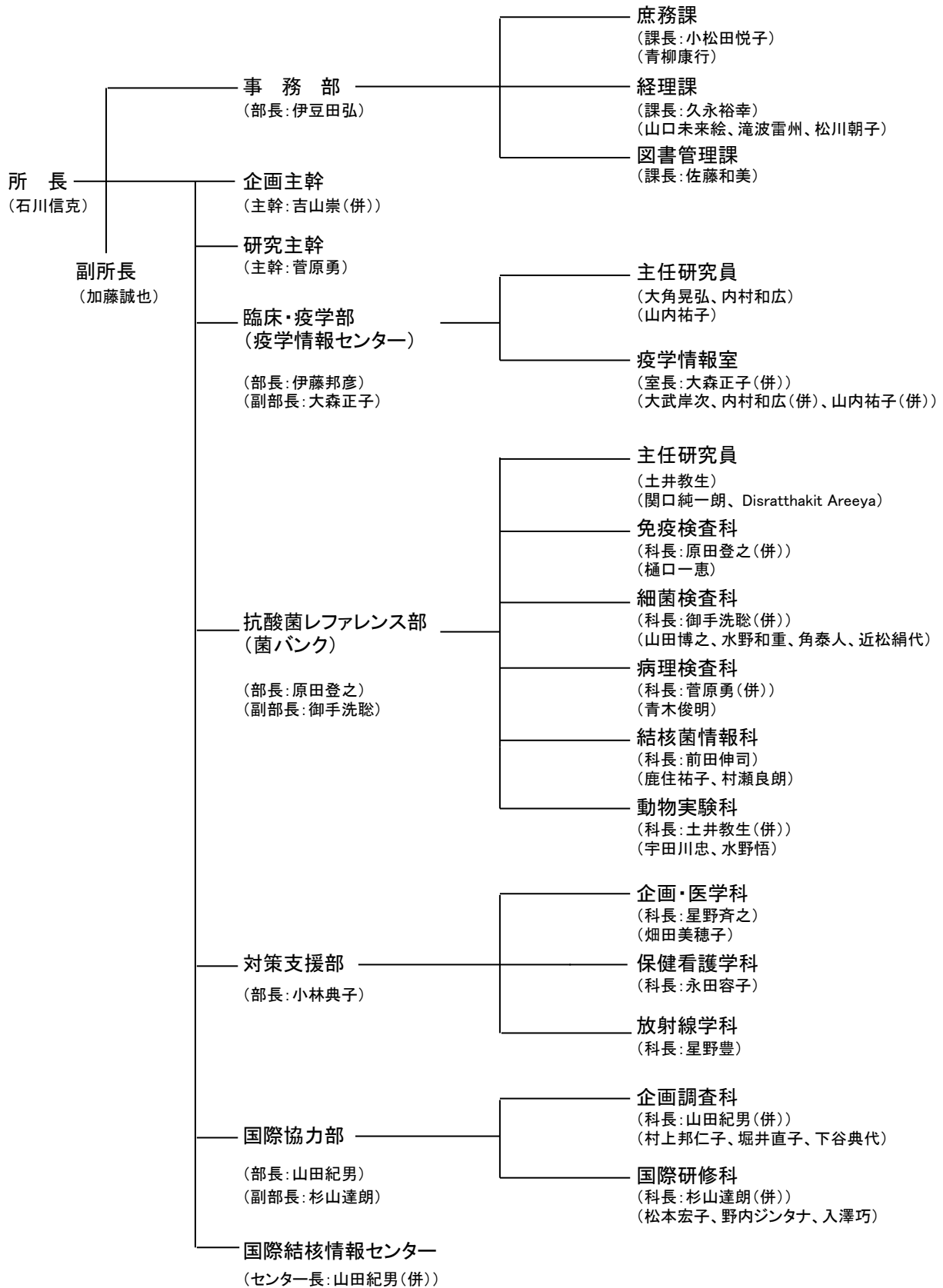
罹患率の低下に伴い、わが国の結核罹患構造はまん延から偏在へと移行しつつあり、高齢者・居住不安定者・外国人などの社会的弱者や免疫抑制者などに集中して発生する傾向を示しています。これらの変化に対応すべく、結核対策も見直しが進められています。今後のわが国の結核対策のあり方については、西欧先進諸国から学ぶところも多々ありますが、わが国独自の課題もあり、裏付けとなるエビデンスやデータが未だ不十分な領域も多く、様々な課題に対する研究が必要です。一方、諸科学の進歩に伴い、結核対策に必要な技術革新も求められています。

また世界の結核事情も大きな変化を見せています。多剤耐性結核や超多剤耐性結核が結核対策を揺るがす脅威になってきています。HIV感染に伴う結核の問題は、抗ウイルス薬によるHIV治療が途上国でも広く行われるようになっていても、依然解決すべき課題を残しています。発展途上国での新たな結核対策戦略の構築や、新しい技術の開発が世界的な急務となっています。人口のグローバルな移動が激しくなり、わが国での結核患者に占める外国人患者の比率が増加している状況も、結核研究所が取り組むべき大きな研究領域の一つとなっています。

この小冊子は従来の研究業績集を変え、研究成果の具体的内容がより明確になるような内容としました。この小冊子を通して多くの方に当研究所の研究内容や成果をより深く御理解頂き、忌憚無き御助言・御批判が頂けることを願うものです。

所長 石川信克

(財)結核予防会結核研究所組織図(2009年3月31日現在)



※ 名誉所長 : 島尾忠男、青木正和、森亨

※ 顧問 : 岩井和郎、田中慶司、遠藤昌一、小野崎郁史

# 目 次

序 はじめに	.....	i
組織図	.....	iii
臨床・疫学部 (疫学情報センター)	.....	1
抗酸菌レファレンス部 (菌バンク)	.....	19
対策支援部	.....	47
国際協力部	.....	53
付録		
平成 18 年度～平成 20 年度研究委託事業	.....	69

# 1. 臨床・疫学部

部長：伊藤 邦彦

## 概要

2008年9月の組織改正に伴い、旧研究部のうち、臨床と疫学に関する研究分野と結核サーベイランスに従事する部署が一緒になって臨床・疫学部となった。これに伴い臨床・疫学部に結核サーベイランスの実務を行う疫学情報室が設置され、外部への疫学情報発信の中心として疫学情報センターが発足した。

臨床・疫学部は、大学研究室などの研究とは若干異なり、何よりも「日本の結核対策に貢献する研究」を旨として臨床・疫学研究を行うものである。本原稿の時点ではまだ発足して1年未満の部署であるが、これらを結核サーベイランスと強固に結びつけて推進することで、これまで以上に日本の結核対策に寄与するような調査・分析・研究を推進して行きたいと考えている。

## 業績

### 調査・研究

I. 分子疫学研究 / Molecular epidemiological research of *M.tuberculosis*

1. 分子疫学的手法を用いた都市部地域における結核菌の伝播状況と結核対策活動向上のために応用することに関する研究 / Research on the transmission of *M.tuberculosis* and on the application of molecular epidemiological tools to improve the tuberculosis control measures in urban settings in Japan

(1) 分子疫学的手法による新宿区における結核菌伝播に関する研究 / Research on the transmission of *M.tuberculosis* in Shinjuku City through molecular epidemiology

【目的】標準的結核菌DNA指紋型分析法であるIS6110-RFLP法とスポリゴタイピング法を用いて、東京都新宿区内で新しく登録された全ての結核患者から分離培養される結核菌のDNA指紋型分析を実施して、住所不定者等結核発病の危険性の高い結核

患者を中心として、同区内における結核菌の伝播様式を推定し、保健所を中心に実施されている都市部地域における結核対策活動の質的向上を図ること。

【方法】新宿区内で新たに登録された結核患者から分離培養された結核菌を結核研究所に送付し、結核菌DNA指紋法分析を実施した。結核菌の収集に関しては新宿保健所が実施した。菌株クラスターに関する判断は、報告者及び研究協力者による目視によって最終判断し、完全に一致するバンド型によって構成される2人以上の結核患者によって構成される集団を菌株クラスターとした。

【結果】2002年9月以降2007年10月までの約5年間に新宿区内で登録された菌陽性結核患者552人の内、470人分(135人の住所不定者含む)470個の分離培養された検体について、結核研究所にてDNA指紋法分析を実施した(検体解析率:470/552=85.1%)。187人を構成員(77人の住所不定者を含む)とする52個のクラスターが同定され、クラスター形成率は39.8%(187/470)、二次感染結核菌陽性発病者の発生率は28.7%((187-52)/470)であった。一般住民におけるクラスター形成率は32.8%(110/335)、住所不定者におけるそれは57.0%(77/135)で住所不定者のクラスター形成率が有意に高かった(p=0.000)。52個(187人)のクラスターの内、43人の構成員から成る15個のクラスターが一般住民のみ、12人の構成員から成る5個のクラスターが住所不定者のみ、残りの132人の構成員から成る32個のクラスターが一般住民と住所不定者の両方で構成されており、この中の7人の構成員からなる1つのクラスターには生後8ヶ月の乳児が含まれていた。性別、年齢階級(30歳未満、30~49歳、50~59歳、60歳以上)、ホームレスか否かを分析対象とし、患者背景因子別にTransmission Index (TI)の推定をincidence rate modelによって計算した。男0.50、女0.07、30歳未満0.23、30~49歳0.53、50~59歳0.47、60歳以上0.31、ホームレスでない0.15、ホームレス1.06。ホームレスのTIは1を超えており、またホームレスでない場合と比較して6.9倍におよぶ高い値であつ

た。

(2) 首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌株の拡がりの状況に関する研究／*Research on the spread of Streptomycin-resistant M.tuberculosis strains in Tokyo Metropolitan Area*

【目的】首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌の拡がりの状況を記述し、首都圏における結核対策活動のための基礎情報を提供すること。

【方法】2004年1月から2008年1月までに、結核研究所等においてストレプトマイシン耐性結核菌(M株)と同定された結核菌情報とその患者情報とを関連保健所及び医療機関等の協力を得て情報を収集し、患者間の疫学的関連の有無について検討した。M株の定義は、IS6110-RFLP分析により類似する14本のバンド型を示し、ストレプトマイシン耐性、27-VNTR分析(12MIRU / 4ETR / 7 loci by Supply / 4 loci by Murase)で類似する型を示す結核菌株とした。

【結果】664人の菌陽性結核患者から得られた結核菌の内、46の結核菌がM株と同定された。ETR-Cの部位におけるコピー数が4である26菌株(M4株)とそれが5である20菌株(M5株)との2つに亜分類された。M4株により結核を発病していた患者の方がM5株により結核を発病していた患者よりも過去2年以内に首都圏の複合カフェを利用又は勤務している割合が高い傾向を認めた。首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌の特殊株が複雑かつ広範囲に伝播していることが示唆された。[大角晃弘、内村和広、村瀬良朗、大森正子、山田紀男、前田伸司、加藤誠也、石川信克]

## II. 臨床研究／Clinical research

### 1. 耐性結核に関する研究／*Research on clinical course of RFP resistant TB*

耐性結核の治療成績の検討を行った。RFP耐性INH感受性結核については治療成績がよいことを報告した。[吉山 崇、和田雅子、伊藤邦彦、尾形英雄、青野昭男]

### 2. 接触者検診に関する研究／*Research on the timing of QFT conversion after contact with TB cases and research on the CT findings among QFT positive contacts*

接触者検診におけるクオンティフェロンの検査時期について、複十字病院の結核患者の同居接触者でQFT検査を行った。最終接触後6ヶ月までにQFTが陽性となった9例は最終接触後3ヶ月までに陽転することを報告した。

潜在結核感染と発病の鑑別におけるCT検査の意

義の検討について、二次感染発病者が多数いる感染性の高い結核の接触者検診においてX線所見正常でQFT陽性であった20例にCT検査を行ったところ、6例で所見が見られ、感染性の高い患者の接触者検診ではCT検査を行うことが望ましいことを報告した。[吉山 崇、原田登之、樋口一恵、尾形英雄]

### 3. 結核診断時の検痰検査最適化に関する研究／*Research on the optimization of sputum investigation policy in tuberculosis diagnosis*

#### (1) 肺結核の感染性評価に必要な喀痰集菌塗抹検査の回数に関する研究／*Study on the number of concentrated sputum smears needed to adequately assess infectivity of patients with pulmonary tuberculosis*

【目的】肺結核の感染性評価における3回目の喀痰集菌塗抹検査の意義を推測する。

【対象と方法】著者の所属する病院における喀痰結核菌陽性肺結核患者(2002年1月～2003年9月)の診断時3連続検痰を後ろ向きに検討し、3回目の喀痰集菌塗抹検査(蛍光染色による)の陽性率および陽性gradeを調査する。

【結果】対象患者362症例中3回の検痰で塗抹陽性であった喀痰塗抹陽性肺結核は304例(84.0%)、このうち3回目の集菌塗抹で26例(塗抹陽性患者の8.6%)が初めて塗抹陽性であった。2回目までにすでに塗抹陽性の278例で3回目の塗抹検査で最も高い塗抹gradeが出たものは40例(塗抹陽性肺結核中13.2%)であったが、3回目の塗抹検査でそれまでよりも2 grade以上高い塗抹検査結果が出たのは6例(塗抹陽性肺結核中2.0%)であった。

【考察と結論】本調査の結果と文献的考察から、集菌塗抹/蛍光染色による2回の喀痰検査の感度は以前の直接塗抹/Ziehl-Neelsen染色による3回の喀痰検査の感度と同等かそれ以上になるものと推測された。今後肺結核の感染性評価に必要な塗抹検査の回数について再検討していくべきである。[伊藤邦彦]

#### (2) 結核診断時における液体培地と小川培地を併用する意義に関する研究／*Study on the Role of simultaneous combination culture with solid and liquid media for diagnosis of pulmonary tuberculosis*

【目的】結核菌検出率の観点から肺結核診断時にMGIT(Mycobacterium growth indicator tube/ベクトンディキソン社)に小川培地を併用する意義を検討する。

【対象と方法】2002年1月1日～2003年9月30日の間著者らの病院(以下当院)で、肺結核疑い時の



喀痰培養検査をMGITと小川培地(1本)の両方で行った。この間に当院を受診した肺結核患者を対象とし、これらの患者の診断時検痰に対する後ろ向き検討を行う。

【結果】喀痰結核菌培養陽性肺結核 370 症例/1,103 検痰を対象とした。このうちMGIT陽性 86.0%、小川陽性 79.5%で、MGITで有意に高い( $p<0.001$ )。MGITで雑菌汚染検体中の小川陽性率は 56.1%(23/41)、MGIT陰性検体中の小川陽性率は 2.7%(3/113)。この 3 検体は各々別の患者から提出されており、3 例中 2 例では他の検痰でMGIT陽性であった。小川培地でしか培養し得ない結核菌株は多くとも 0.27% (1/370)であった。MGITで雑菌汚染を来した 41 検体中 15 検体で再処理が行われており、このうち小川陽性は 46.7%(7/15)、MGIT再処理による培養陽性は 73.3%(11/15)で、両者で有意差はなかった( $p=0.289$ )。

【考察と結論】結核菌検出率の観点からみた場合、MGITに小川培地を併用する意義の殆どはMGITでの雑菌汚染の場合のバックアップにある。MGIT雑菌処理時のMGIT再処理を前提とすれば、菌検出率の観点から検体単位で見た場合、MGITに小川培地を併用する意義は乏しいと推測された。[伊藤邦彦、吉山 崇、和田雅子、尾形英雄、青野昭男]

(3) 肺結核診断時に必要な液体培地による喀痰培養の回数に関する研究 / Study on the number of sputum cultures by MGIT system needed to diagnose pulmonary tuberculosis

【目的】肺結核診断時に必要な液体培地による喀痰培養検査の回数について調査する。

【対象と方法】2002年1月1日～2003年9月30日の期間に著者らの所属する病院を受診した者のうち、肺結核を強く疑う者全てを対象とした前向き研究。これらの患者で診断時の連続検痰の各培養を原則的にそれぞれMGIT+小川培地(1本)の両者で行う。

【結果】対象となった患者は喀痰結核菌培養陽性 290 例。このうち初回喀痰塗抹陽性例( $n=210$ )ではMGITを 3 回行う場合、3 回目の結核菌培養陽性率の増加は 1.0%以下であり、2 回のMGITで 98.1%の症例で結核菌が検出可能であった。初回喀痰塗抹陰性例( $n=80$ )では、MGITを 3 回行う場合でも 3 回目の結核菌培養陽性率の増加は 5.0%以上であり、2 回のMGITで結核菌が検出可能であるのは 90.0%に過ぎなかったが、これは従来の小川培地(2本)3 回の培養検査での推定値(91.4%)とほぼ同等であった。

【考察と結論】初回喀痰塗抹陽性例ではMGITによる喀痰培養は 2 回で充分であると推測された。初回喀痰塗抹陰性例ではMGIT使用の場合であっても 3

回目の喀痰培養検査の有用性は比較的高いと思われた。[伊藤邦彦、青野昭男、吉山 崇、和田雅子、尾形英雄]

(4) 直接塗抹のZiehl-Neelsen染色と集菌塗抹の蛍光染色の比較研究 / Study of comparison between direct smear by Ziehl-Neelsen and concentrated smear by fluorochrome stain

【目的】集菌塗抹の蛍光染色(以下集菌塗抹)と直接塗抹のZiehl-Neelsen染色(以下直接塗抹)の感度および塗抹グレードを比較したデータを示し、以前の報告での「喀痰 2 回の集菌塗抹の蛍光染色(以下集菌塗抹蛍光染色と略記)の感度および塗抹グレードは、従来の喀痰 3 回の直接塗抹Ziehl-Neelsen染色(以下直接塗抹Z-N染色と略記)の感度と同等かそれ以上である」という主張を補強する。

【対象と方法】2003年1月1日-2005年9月30日までの間に我々の所属する病院で行われた抗酸菌検査の後ろ向き調査。

【結果】同一の喀痰検体で直接塗抹と集菌塗抹の両方を行った 899 検体中すくなくともどちらか一方で陽性であった 170 例のうち、集菌塗抹陽性は 167 検体(98.2%)、直接塗抹陽性検体は 113 例(66.5%)で、前者で有意に陽性率は高い( $p<0.001$ )。集菌塗抹と直接塗抹の両者で陽性の 110 例中、集菌塗抹結果のほうが直接塗抹よりも塗抹陽性度が高いものは 65 例(59.1%)、直接塗抹結果のほうが集菌塗抹よりも塗抹陽性度が高いものは 3 例(2.7%)で、集菌塗抹で有意に塗抹陽性度が高い( $p<0.001$ )。

【結論】塗抹陽性率および塗抹陽性度の点において集菌塗抹は直接塗抹の感度よりも高い。以前の報告を考慮した場合、2 回の集菌塗抹の感度は 3 回の直接塗抹と同等かそれ以上である可能性が高い。[伊藤邦彦、吉山 崇、和田雅子、尾形英雄、青野昭男]

4. 予防内服に関する研究 / Research on the preventive chemotherapy

(1) 予防内服の肝障害の検討 / Study on liver damage in preventive chemotherapy

【目的】本邦でのイソニアジド(INH)による潜在性結核治療における肝障害の頻度と程度について調査する。

【対象と方法】都内 2 施設の外来で、2003年1月1日～2004年12月31日の 2 年間にINHによる潜在性結核の治療を開始した日本人の診療記録による後ろ向き研究。

【結果】副作用を理由とした中止や一時中断がなく、指示終了したか自己中断した患者 779 例および肝障

害を理由とする中止ないし一時中断のあったもの26例の計805例を分析対象とした。779例中INH開始後最低1回はAST/ALTの採血が行われているものは371例で、計397(371+26)例中14.9%(59/397)がなんらかの肝障害を示した。ASTないしALTが400IU/L以上を示したものは1.51%(6/397)であった。症状を伴う臨床的肝障害は3例で全805例中0.37%であった。肝不全を伴う肝炎は1例で全805例中0.12%であった。肝障害による死亡は観察されなかった。

【考察と結論】日本人においても、INHによる潜在性結核治療における肝障害は稀ではない。[伊藤邦彦、星野齊之、中園智昭、増山英則、杉田博宣、吉山 崇、加藤誠也]

## (2) 予防内服の肝外副作用の検討 / Study on the adverse effect other than liver damage in preventive chemotherapy

【目的】イソニアジドによる潜在性結核治療における肝障害以外の副作用を調査する。

【対象と方法】都内2施設の外来で、2003年1月1日～2004年12月31日の2年間にINHによる潜在性結核の治療を開始した日本人の診療記録による後ろ向き研究。

【結果】指示終了ないし自己中断779例および肝障害以外の副作用を理由とする一時中断ないし中止20例の計779例を分析対象とした。自覚症状副作用を呈したものは153例(153/799=19.1%)、うち20例(20/799=2.5%)が副作用により一時中断(12例)ないし中止(8例)していた。副作用は20歳以下と21歳以上で9.2%vs.23.2%、男性と女性で16.6%vs.22.1%で何れも後者に有意に多かった( $p < 0.05$ )。症状別では消化器症状(5.4%)>易疲労感ないし倦怠感(4.6%)>中枢神経症状(4.5%)>皮疹(2.6%)>尋常性瘡瘡(2.5%)=アルコール不耐症様症状(2.5%)>末梢神経障害(0.4%)>四肢関節痛(0.3%)の順で多かった。一時中断ないし中止を要するものは皮疹(1.3%)>消化器症状(1.1%)>中枢神経症状(0.6%)>尋常性瘡瘡(0.1%)の順で多かった。症状は何れも軽度で入院例はなかった。

【考察と結論】日本人においては、イソニアジドによる潜在性結核治療における肝障害以外の副作用は稀ではないが、殆どの場合は軽度であり、潜在性結核治療を大きく阻害するものではない。[伊藤邦彦、星野齊之、中園智昭、増山英則、杉田博宣、吉山 崇、加藤誠也]

## 5. その他の臨床研究 / Other clinical research

### (1) 治療中断要因に関する研究 / Study on the factors related to default from tuberculosis chemotherapy

【目的】日本の治療中断者における中断要因を調査し、治療中断阻止に何が必要とされているかを分析する。

【対象と方法】平成17年12月末時点の登録中患者における治療中断者(医師の指示による中断を除く)に関する、全国の保健所へのアンケート調査による。

【結果】有効回答率は89.0%(541/608)で、登録中治療中断者のうち保健所との接触が可能な137人の中断者に関する調査票で治療中断要因を分析した。治療中断要因は7つの範疇に分類され(複数回答あり)、診断治療に関する不信感や思い込み(副作用以外):51.8%、経済的問題:24.1%、仕事(学校)に関連した要因:23.4%、副作用に関連した要因:22.6%、受診に関連した要因:6.6%、精神疾患や薬物中毒:4.4%、その他9.5%であった。

【考察と結論】治療中断阻止に必要なとされていることとして最も頻度が高いのは、患者への十分な説明および副作用に対する適切な対策を含む高い結核医療の質の確保であり、次に医療費や通院交通費補助等の公費負担制度の拡充、受診機会や受診医療機関選択における柔軟な診療受け入れ体制である。[伊藤邦彦、吉山 崇、永田容子、小林典子、加藤誠也、石川信克]

### (2) 結核医療標準化のための基礎的作業 / Literature review for standardization of tuberculosis medicine

結核医療を標準化するための準備作業として、結核臨床の殆どの側面について広範な文献レビューを行い、ガイドブックとしてまとめた。[伊藤邦彦]

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

### 1. 結核感染の頻度に関する研究 / Research on the frequency of TB infection

結核感染頻度について、研究方法論のレビューを行い、1968年のツベルクリンサーベイによる年間感染危険率の推定とその後の結核患者数の経年変化などから2008年の年間感染危険率を0.07%程度と推定した。[吉山 崇]

### 2. 結核対策の費用効果比分析に関する研究 / Research on the cost effectiveness of TB control

文献のレビューと計算により、排菌量に応じた入院治療は感染を減らす上で有用であること、潜在性結核感染治療は接触者検診は新たな感染の危険によって費用効果比が異なるが感染の危険が4%程度でもQFT結果を元に潜在性結核感染治療を行ったほうが有利であること、古い感染からの発病については発病

率が年率 0.5%となると発病予防一人当たりにかかる費用は200万円以下となり感染率が30%と高い集団では経済的にもメリットがあることを示した。[吉山 崇、内村和広]

### 3. 結核対策評価の方法の確立に関する研究／Study on the methodology of evaluation of TB control

自治体の結核対策評価への外部レビューの必要性、有用性について検討し、レビュー後のフィードバック体制の重要性を認識した。[吉山 崇、伊藤邦彦、大森正子、加藤誠也、星野齊之、御手洗聡、角 泰人、星野 豊、下内 昭、阿彦忠之、渡瀬博俊]

### 4. 結核病床のあり方についての実態調査と研究／Survey of hospital beds for TB cases in 2007 and theoretical research on the prediction of the necessity of beds for TB cases

結核病床の必要数は減少するが、現在の結核病床数は地域格差が大きく今後陰圧室を結核病床の必須条件とするとその数は地域によってはまだ足りないことが明らかとなった。[吉山 崇、伊藤邦彦、加藤誠也]

### 5. 入退院基準に関する研究／Study on the criteria for admission and discharge from tuberculosis ward

欧米における結核患者の入退院基準を明らかにし、本邦の基準と比較考察を行った。アメリカ (USA) / ニューヨーク / カナダ / EU / イギリス (UK) / ドイツ / フランス / イタリア / スペインの9地域を対象に、インターネット / PubMed等で入退院基準を述べた公的文書を抽出し、化学療法後の感染性推移に関する見解 / 入退院基準 / 隔離解除基準を抽出した。欧米においては、化学療法開始後に感染性が消失する時期については不明であるとする見解を採る場合が多い。短期隔離やadherence確保のための入院適応も存在している場合が多く、隔離解除基準や退院基準では、患者の感染性そのものよりは、患者の持つ可能性のある接触の総合的リスク（接触者の結核の発病し易さや、多剤耐性結核 / 播種性結核 / 結核性髄膜炎等の重篤な結核発症のリスク）を勘案して決定されているものと考えられた。欧米では外来治療に固執するのではなく柔軟な対応が可能である。米国においても初期入院治療の頻度は高く場合によって長期の入院治療も行われている。本邦の基準は感染性に過度に偏重しているものと思われた。[伊藤邦彦、豊田恵美子]

### 6. モデル病床の運営上の問題点に関する調査／Study on the problems in model-beds for tuberculosis

care

【目的】一般病院における結核診療の可能性と問題点を探索する。

【対象と方法】結核モデル病床事業を運営する病院に対してアンケートを行う。

【結果】アンケート対象 75 施設の回答率は 57.3% (43/75)であった。モデル病床の運営状況は極めて様々であった。大半の結核患者を一般病院で診療していくことは（条件さえそろえば）可能であると回答した病院は 74.4%であった。モデル病床運営上の問題点としては、感染対策手技の手間(37.2%)、高い空床率(30.2%)、感染対策設備の問題(27.9%)、結核患者診療への超過労働力や人件費(21.0%)、低い診療報酬(16.7%)、看護上の問題(16.7%)、アメニティの不足(14.0%)、結核患者受け入れ態勢の問題(11.6%)、看護職の知識面での負担増大(11.6%)、診療の質確保(6.7%)、感染のリスク(4.7%)、その他(16.3%)であった。

【考察と結論】：今後本邦においても一般病院での結核入院診療を推進してかなければならないものと思われるが、これにあたっては未だ多くの解決すべき問題点がある。現在のようなモデル病床事業を拡大し、より広く経験を蓄積していく事が今後必要と思われる。[伊藤邦彦、吉山 崇、加藤誠也、石川信克]

### 7. 職員感染モニターに関する調査／Situation analysis of the monitoring of tuberculosis infection among hospital staff

【目的】結核モデル病床における結核感染診断検査の現状を調査する。

【対象と方法】結核モデル病床事業を運営する病院に対するアンケート。

【結果】有効回答率は 51% (38/75) であった。職員の定期的感染診断検査ありは 40%、入職時のみ感染診断検査ありだが定期検査なしは 50%、特には行っていないのは 10%であった。定期的に感染診断検査を行っている病院でもこれによる予防内服者は極めて僅かであった。

【考察と結論】結核モデル病床でも職員の定期的感染診断を行っている病院は半数以下であったが発病者は少なかった。今後職員の定期的感染診断検査の有用性や必要性に関する検討が必要である。[伊藤邦彦]

**疫学情報室・疫学情報センター** (2008.9～)**概 要**

疫学情報室・疫学情報センターの母体である発生動向調査プロジェクト(2006.4.～2008.8.)はわが国の正確な結核統計の提供を目的に、国の結核サーベイランス事業を支援してきた。2005年にプロジェクトリーダーが事業評価委員となり、結核システムの開発責任者となってからは、保健所、結核学会関係者とも研究会を持ち、次期システム開発に従事した。2007年5月から登録者情報システムの運用開始、2008年3月から感染症法対応登録者情報システムの運用開始と、結核システムは目まぐるしく変化した。新システムからの初めての年報(2007年版)は2008年7月に完成したが、薬剤感受性検査成績やHIV情報も掲載されており、今後の結果が期待されている。

2008年9月これまで研究部のプロジェクトという位置付けであった発生動向プロジェクトが廃止され、結核サーベイランス関連業務中心に行う疫学情報室と、サーベイランス等から得られる有用な疫学情報を積極的に発信していく使命を担う疫学情報センターが開設された。なお、疫学情報センターの研究員は臨床・疫学部の研究員として研究業務も行っている。[大森正子]

**業 績****調査・研究**

I. サーベイランスに関する研究／Research on new computerized tuberculosis surveillance system in Japan

1. システム開発に関する研究／Research on systems development

(1) 結核登録者情報システム(感染症法対応システム)開発／Development of nationwide computerized tuberculosis surveillance system (system corresponding to Infectious Disease Law)

発生動向調査システムに代わるシステムとして、結核登録者情報システムの開発に主体的に携わった。新システムの主な機能および内容は次の通りである。①整理番号は自動発番。全国でただ一つの番号。転出後も同じ番号を使う。②届出の迅速化を図るため「仮登録」を採用。③転出入情報の自動転記により、入力情報の正確さと作業業務の軽減を図った。④治療終了後フォローアップ期間の再発を、自動的に新たな再治療患者として登録する機能を加えた。⑤コホート法による治療成績の対象者、判定方法を全面

的に見直し、より国際基準に近い治療成績にした。⑥DOTS管理情報、診査協議会支援帳票の作成、検索機能の充実を図るなど業務支援機能を強化した。⑦サブシステムとして接触者管理システムを加えた。登録者情報システムは2007年5月～9月にかけて順次準備の整った自治体から導入されたが、統計は2007年1月から適用された。2008年3月には感染症法対応の登録者情報システムが導入され、新システムで初めて作られた2007年年報は感染症法にあわせて集計・解析された。[大森正子、山内祐子、内村和広、星野齊之、和田雅子、吉山 崇、伊藤邦彦、その他内外関係者]

(2) 「結核看護システム」開発と全国サーベイランスへの影響／Development of TB patient nursing system and its influence to TB surveillance

DOTSの質の向上をめざして、看護の視点を国のシステムへ反映させるために、「結核看護システム」を開発し、その試行を通して、システム上の問題点・改良点の検討を行っている。「結核登録者情報システム」の開発にあたっては、DOTS情報の入力、コホート検討会資料の出力等に反映された。[山内祐子、永田容子、小林典子、森 亨、加藤誠也]

II. 結核疫学の変貌に関する研究／Study on the change of epidemiological tuberculosis situation in Japan

1. 結核疫学状況についての研究／Study on current epidemiological tuberculosis situation

(1) 本邦における結核の疫学／Epidemiology of the tuberculosis in this country

かつて国民病と恐れられ1951年には人口10万対698を記録した結核罹患率も、2006年には20.6にまで低下した。しかし、1970年代まで順調に低下した結核罹患率も1980～1990年代になると減少に陰りがみられ、高齢者結核の増加、外国人や貧困者の結核問題が浮上してきた。2000年以降DOTSが導入され、きめ細かな結核対策が展開されている。一方、1990年代以降の抗酸菌検査法の進歩は著しく、1995年から導入された拡散増幅法は診断の遅れの短縮化に貢献した。[大森正子]

(2) 東京近県の年齢階級別結核罹患率の年次推移からみた結核疫学像の分析／Trend analysis of tuberculosis incidence by age class in Tokyo and its neighbor area

東京都を中心とした関東近県6都県の年齢階級別結核罹患率の年次推移を分析し結核疫学像のパターンと都市化の結核疫学への影響を調べた。東京を中

心とする大都市とその近隣県、さらに罹患率減少の順調な低罹患率県とで特徴的な年齢階級別罹患率推移のパターンがみいだされた。東京近隣県の罹患率減少の鈍りについて若年層は東京とほぼ同時期に、中高年層ではやや遅れて観察され、東京集中と周辺地域の都市化と結核疫学への影響が示唆された。[内村和広、山田紀男、加藤誠也]

(3) 青中年期結核罹患率の地域差に関する研究／  
Comparison of TB incidence of young and middle age groups between urban/suburban prefectures and other prefectures

2005年の結核発生動向調査と国勢調査を用いて、都道府県別の性・就業状況別の青中年期罹患率を算出して背景要因を検討した。都市と周辺地域の罹患率が高く、四大都市通勤圏とその他の地域の比較では、都市通勤圏の日本人の就業者、無職、主婦で有意に高かったが、主婦では差は小さかった。電車・バス利用回数と罹患率が、就業者で強い相関を示したが、主婦に相関はなかった。提言としては、都市部における公共交通機関の利用と就業による感染リスクが示唆され、事業所の患者発見対策強化と必要時の公共交通機関における接触者健診が勧められる。また、貧困の影響の可能性があり、詳細な検討が必要である。[星野斉之、内村和宏、山内祐子]

2. 結核の将来予測／Projection for the future tuberculosis situation in Japan

(1) 日本の結核まん延に関する将来予測／Estimation of the future epidemiological situation of tuberculosis in Japan

【目的】結核制圧に向けた結核対策の今後のあり方を検討するために、全結核罹患率、喀痰塗抹陽性肺結核罹患率の将来予測を行った。

【資料と方法】結核の統計ならびに結核発生動向調査年報を使用した。人口は人口問題研究所推計による中位推計人口を用い、将来予測は基本的には過去の性・年齢5歳階級別罹患率の傾向が今後も継続するとの仮定で2030年まで5年間隔で行った。まず結核罹患数を求め、それに種々の要因を性・年齢階級別に乗じることで喀痰塗抹陽性肺結核罹患数を求めた。将来推計は、罹患率減少速度の計算方法によりモデルAとモデルBを設定し、サブモデルとして2種類の観察期間を組み合わせた。

【結果】2030年の全結核罹患率は、モデルA-1で9.8、モデルA-2で5.4、モデルB-1で7.5、モデルB-2で3.2であった。喀痰塗抹陽性肺結核罹患率では、それぞれ5.5、3.0、4.2、1.7であった。

【考察】中位推計にあたるミックスモデルから罹患率が低まん延化(人口10万対10以下)するのは2020年頃と推計された。この頃結核患者は年間約1.2万人発生するが、超高齢者へ偏在化する一方20歳代から50歳代の患者への偏りもみられ、診断・治療・感染者への対応など課題も多様化すると予想される。

[大森正子]

3. 高齢者結核についての研究／Research on the tuberculosis problems in the elderly people

(1) 高齢者結核の疫学的検討／TB epidemiology in elderly group in Japan

高齢者の結核について、結核発生動向調査、国勢調査、国民生活基礎調査等の資料を用いて分析した。就業状況別罹患率では、「無職・その他」は、「勤労者」や「家事」より高い。「無職・その他」と「勤労者」は経年的に低下したが、女性「家事」は低値で安定していた。発見方法では、医療機関発見が大半を占めた。予後(死亡率)では、健診発見例が医療機関発見例より良い。また、合併症の死亡リスクへの影響については、免疫抑制剤使用例は結核死と結核外死、悪性腫瘍合併例は結核外死のリスクが高かった。提言としては、患者発見では、医療機関における患者発見機能の維持改善と高齢者の医療機関受診が確保される医療体制の重要性が示唆された。また、免疫抑制剤を使用している患者の早期発見による予後の改善や発病予防策の検討が望まれた。[星野斉之、大森正子、内村和宏、山内祐子]

4. 死亡状況の変化についての研究／Study on change of death situation

(1) 結核発生動向調査データベースをもとにしたコホート法による結核早期死亡の分析／Cohort analysis of early death from tuberculosis using national TB surveillance data

1994年から2004年まで各年の結核発生動向調査登録患者を対象とし登録次年の年末時までを観察期間とするコホート分析により結核早期死亡の分析を行った。最近の10年間で登録患者の結核死亡率は約2倍に増加していることがわかった。性別では男女ともに増加傾向を示し、年齢では70歳以上での高齢層で顕著な増加がみられた。高齢層の菌陽性割合も増加しており死亡率増加の一要因と考えられるが、本結果は明らかに高齢層の結核死の危険増加を示していると考えられた。[内村和広、森 亨]

5. 仕事と結核に関する研究／Study on the relationship between work and tuberculosis

### (1) 職場の結核の疫学的動向 / Current epidemiological situation of tuberculosis in the workplace

“有職者”のうち、一般に“職場”と呼ばれる環境下で就労している者の患者発見の状況を観察し、特に「看護師」、「教員・医師」については結核罹患率を推計した。その結果、『職場健診』発見割合が順調に拡大し、その裏返しとして『医療機関受診』発見割合が低下していた。これは事業所の健康管理が充実してきたことを示すものと考えられる。一方、『接触者検診』発見割合が、1990年代後半から拡大したが、その多くは「看護師等」、「臨時・日雇い」など、感染リスクの高いあるいは発病リスクの高い職業であった。しかも、看護師の罹患率に改善の傾向は見られていない。これは、結核対策において接触者検診などの対策が功を奏したものであるが、医療機関の職場環境が依然として看護師の高い結核感染リスクの状況にあることをも示唆するものであろう。なお一層、院内感染対策の推進を図るべきである。[大森正子]

### (2) 看護師の発病リスクの検討 / Considering the risk of tuberculosis among nurses

職業上のリスクを検討する視点で、看護師の結核発病リスクを推計した。資料には結核発生動向調査年報、国勢調査年の職業別人口を用いた。職業別に患者の発見方法の変化を比較し、看護師と教員・医師の罹患率を男女別に推計した。結果、看護師等では新登録中職場健診発見割合が年々拡大し、2004年は40.4%になった（医療機関発見割合は43.9%）。また看護師等では家族以外の接触者検診で発見される割合が1995年以降急速に拡大し、2000年以降は6～9%になった。1987年から2004年にかけて新登録者は5.6万人から3.0万人へ47.4%の減少をみたが、看護師等は490人から574人へ17.2%の増加となった。18年の間、看護師の罹患率は横ばい状態で、2004年の罹患率は、女で10万対46.3、男で82.8と推計された。その他の職業の20-59歳の罹患率と比較した相対危険度は、女で4.3(95%CI:3.9-4.8)、男で3.9(95%CI:2.8-5.3)となった。一方、教員・医師の相対危険度は男女とも1以下であった。相対危険度から看護師の結核の約80%は職業起因と推察され、医療機関においては、職場健診も含めて院内感染対策の充実と徹底など、抜本的な対策が期待された。[大森正子、星野斉之、山内祐子、内村和広]

### (3) 就業状況別結核罹患率の推定と背景の検討 / Estimation of TB incidence by labor status

発生動向調査と労働力調査を用いて、1987年から2005年までの性、年齢、就業状況別の罹患率を推定し、各種の既存統計を併用して罹患率の差異の要因・背景を検討した。2005年の推計では、男女の無職と男性の臨時日雇いの罹患率が高く、経済的状況や建築業の影響が示唆された。また、学生は20歳代で最も罹患率が高く、外国人学生が主要因であった。女性の常雇では保健看護職の罹患率が高かった。1987—2005年の推移で見ると、1990年代後半の停滞は殆どの就業層で見られた。また、2002年以降ほとんどの就業状況で減少率の減少鈍化が見られ、特に男性の無職、女性の無職（60歳未満）に鈍化傾向が強い。課題として、無職（60歳未満）、男性の臨時・日雇い、外国人（学生と労働者）、女性の保健看護職の高い罹患率が挙げられる。また、近年、罹患率減少の鈍化が見られており、注意深い観察が必要である。[星野斉之、大森正子、内村和宏、山内祐子]

### (4) 青年不安定雇用者の結核状況 / TB epidemiology in young temporary/daily labors

発生動向調査を用いて、15～34歳の不安定雇用状態（日雇い、臨時雇用または無職）の結核患者について検討した。発見方法は、男性の常勤対不安定雇用では、医療機関受診（57.4%対73.0%）、職場健診（33.5%対7.3%）だった。女性も同様だった。受診の遅れは、男性は1ヶ月未満が常勤にやや多く（56.5%対52.1%）、6ヶ月以上が不安定雇用者にやや多かった（18.9%対21.2%）。女性は差はない。学会分類は、有空洞例が不安定雇用者に多く、逆に常勤に無空洞例が多い。保険は、男性は常勤の多く（78.9%）が社保に対し、不安定雇用者は国保（58.3%）、生保（9.2%）が多く、女性も同様だった。治療成功率に差はなかったが、男性は不安定雇用者に死亡（1.9%対0.2%）と治療失敗（2.9%対0.9%）が多い傾向があった。不安定雇用者に、受診の遅れと重症化の傾向が認められ、健康診断を受ける機会の有無、雇用状況、経済的状況の受療行動への影響が考えられた。また、死亡率や治療失敗率が高く、重症化して発見されている可能性が示された。[星野斉之、内村和宏、山内祐子、大森正子]

### III. 結核対策に関する研究 / Research on the tuberculosis control

#### 1. 対策評価に関する研究 / Research on the evaluation of tuberculosis control program

##### (1) 結核サーベイランスを用いた対策評価 / Evaluation of the tuberculosis control program through tuberculosis surveillance

地域格差改善を図ることを目的に、対策評価のあり方、評価方法を検討した。文献調査ならびに事例調査から対策評価のあり方を検討し、結核発生动向調査情報を用いて地域の結核診断・治療・治療支援の問題を分析した。対策活動とコホート法による治療成績の関係を検討した。結果、結核サーベイランスの考え方・あり方を整理し、わが国の電算化サーベイランスシステムの位置付けを行った。サーベイランスシステムから得られる情報を用いて、診断の精度が罹患率に与える影響、PZAを加えた初期強化療法の普及状況、コホート法による治療成績の判定方法の問題等を議論した。地域の対策評価にサーベイランス情報を有効に活用し成功を取めた事例を紹介し、対策評価の共通項を①結核問題の正確な把握、②明確な目標の設定、③戦略の提示、④毎年の評価、の4点にまとめた。[大森正子]

## 2. 治療成績に関する研究／Research on the treatment outcome

### (1) 結核サーベイランスの現状と今後—診断と治療を視点に—／The tuberculosis surveillance system in Japan: current issues and expectation to a new system

最近20年間の抗酸菌検査法の進歩は目覚ましく、菌検査を重視した結核症の診断が広まってきた。細菌学的統計は1975年に初めて定期報告の中に盛り込まれたが、その年の菌陽性者は全結核中わずか17.3%であった。この割合は年々拡大し2005年には肺結核中72.0%となった。これまでサーベイランスで診断に関連する菌情報は塗抹と培養（核酸増幅法はここに含める）であったが、このような抗酸菌検査法の進歩と普及に伴い新システムでは、この他に同定検査、核酸増幅法による検査結果を新規項目としたところ、2007年には肺結核中81.3%で菌が確認された。薬剤感受性検査については、これまでのシステムではINHとPFRの2剤について記録できたが、国に電送されることはなかった。新システムではINH、RFP、SM、EB、その他について記録でき、その情報は国のデータベースにも置かれる。今後はサーベイランスから全国規模で薬剤感受性検査結果を検討することが可能である。治療内容については、これまで治療開始時の化療内容のみ統計がとられていたが、医療の基準に示されている期間確実に服用されたかは不明であった。そこで新システムでは、治療終了日を入力するとともに、PZA、INH、RFPについては最後まで服薬したか否かを確認する項目が加えられた。この情報は治療成績判定にも使用されている。[大森正子、和田雅子]

### (2) 結核治療成績の新コホート判定方式に影響を与える因子の検討—病院入院患者のコホート分析から—／New cohort analysis system in new TB surveillance system in Japan

結核治療成績の新コホート判定方式に影響を与える因子の検討—病院入院患者のコホート分析から—新コホート判定方式について、複十字病院に2004年に入院した喀痰塗抹陽性肺結核患者を用いて検討した。初回治療例166名は、「治療成功」104名(62.7%)、「死亡」27名(16.3%：結核死18名、結核外死が9名(悪性腫瘍4名、肺炎3名、他2名))、「失敗」2名(1.2%：2名とも多剤耐性)、「脱落」9名(5.4%：自己中止6名、副作用に対する医師の指示中止等3名)、「12ヶ月以上の治療」7名(4.2%：薬剤耐性4名、副作用3名)、「判定不能」2名(1.2%)、「転院」15名(9.0%)だった。再治療名28名は、「治療成功」15名、「失敗」4名(うち多剤耐性3名)、「転院」5名、「12ヶ月以上の治療」2名(共に多剤耐性結核)、「判定不能」2名だった。新判定方式は、「脱落」を要因で分けた点や「12ヶ月以上の治療」の追加が有用である。課題としては、死亡原因による分類、副作用と薬剤耐性の影響を考慮した長期治療の評価方法の開発が挙げられる。[星野斉之、大森正子、吉山 崇、和田雅子、山内祐子、内村和広]

## 3. 結核対策のあり方についての研究／Research on the state of the tuberculosis control programs

### (1) BCG接種の費用対効果分析—新制度下での分析と選択的接種の試算—／Cost-effectiveness of BCG vaccination: analysis under new national vaccination program and tentative analysis of selective vaccination

新BCG接種計画施行下のBCG接種による結核発病予防に対する費用対効果分析を、平成17年出生コホートを対象に全結核および0～4歳での乳幼児の結核性髄膜炎予防に関して行った。結核感染ハイリスクグループが出現した場合の選択的BCG接種の費用対効果分析を行った。BCG接種による全結核の発病予防は1人あたり1,978万円から3,462万円と推定され結核性髄膜炎発病予防に関しては1人予防あたり2億から3億と推定された。一方で選択的接種に関しては費用対効果費の面で優れた推定結果を得た。[内村和広]

### (2) 接触者健診におけるQuantiFERONTB-2Gを用いた感染診断と予防内服の費用対効果／Cost-effectiveness of QuantiFERON TB-2G for screening contacts for latent tuberculosis infection

接触者健診において QuantiFERON TB-2G(QFT-2G)による結核感染診断およびINH予防内服による結核発病予防の費用対効果分析を行った。従来のツベルクリン反応検査による感染診断と比較し、QFT-2G検査による感染診断は費用対効果に優れていることが示された。特にツベルクリン反応検査陽性者にQFT-2G検査を行う方法が最も費用対効果に優れていた。ただし、わずかな追加費用によって大きく発病予防者を増加させることができるためQFT-2G検査のみの感染診断も優れていることが示された。[内村和広]

#### 4. 大都市の結核対策に関する研究／Research on the tuberculosis control in urban areas

##### (1) 結核感染の地域集積性—都市における結核菌モニタリングより／Study on the regional variation of clustering of TB bacilli in urban areas

結核菌DNA分析から結核感染の地域集積性を明らかにした。川崎市と新宿区の登録者については患者の居住地(町名まで)を分布図に描いた。個人情報川崎市、新宿区の担当者のみが管理した。川崎市では川崎市南部を中心に非常に地域集積性が強いクラスターが観察された。特徴はSM単剤耐性菌で、患者の年齢は比較的若く、住不定が2名あった。ネットカフェとの関係が数名含まれる。次ぎに大きなクラスターは、湾岸から北西へ川崎市の形状に分布し、感受性菌で30歳代後半から60歳代前半、住不定はいなかった。新宿区の最大のクラスターは、新宿駅東口に半数が分布し6名が住不定であった。次は新宿駅西口路上の1名を除き新大久保駅と高田馬場駅の東に分布し3名が住不定であった。川崎市と新宿区は、距離にして約20km弱、交通機関利用で約30分(駅間)の位置にあるが、主要なクラスターは異なり分布に地域性が認められた。地域集積性の高い菌を持つ患者には共通点が多く、特定場所での最近の感染が強く疑われたが、地域集積性の低い菌を持つ患者の属性や背景はかなり異なり、遠い過去から継続している菌ではないかと推察された。[大森正子、大角晃弘、内村和広、村瀬良朗、山田紀男、前田伸司、和田雅子、石川信克、川崎市・新宿区共同研究者]

##### (2) 社会的弱者の結核の動向についての研究／Study on the tuberculosis problems among the socially vulnerable people

大都市では野宿者や簡易宿泊所、シェルター等の住所不定者が著しいハイリスク集団となっており、不特定の人が接する機会となるサウナ、パチンコ店、

ネットカフェにおける集団感染事件が報告されている。結核発生動向調査における性・年齢・職業・健康保険情報等により推計した生活困窮者(ホームレスに近いと推察)の全結核に占める割合は、1990年代は、前半から後半にかけて3.5%-4.0%から4.7%-5.1%へ拡大したが、2001年から減少傾向を示し、2007年は2.8%であった。これは、大都市でこれらの生活困窮者を日本版DOTSの対象として重視して確実な治療のための支援を行ってきた成果、あるいは、2002年に成立したホームレス支援法により自治体が行った活動結果の反映も考えられる。外国人の結核は大都市及び外国人労働者を受け入れている地域で多く、わが国の結核患者の中で確実に漸増している。特に20歳代では年々拡大し、2007年は21.1%(全体は3.5%)に達した。[大森正子]

##### (3) 結核対策への民間組織の活用に関する研究／Research on practical use of the private sector organization to the tuberculosis control programs

結核対策活動に対する外部支援状況について、2007年3月、FAXによるアンケート調査を行い、都道府県・政令指定都市60中15(25.0%)、保健所555中426(76.6%)から回答を得た。保健所の16.7%で委託事業を実施しているか無償協力を受けており、委託事業では外国人の通訳関係が多く、無償協力ではホームレスの結核健診の受診勧奨に関係した協力が多かった。結核対策活動に対する外部支援状況については、NPO等民間団体へもアンケートを行った。回答が得られた20から、自治体との委託事業、無償協力では、ともにホームレスの結核健診、服薬支援関係が多かった。支援対象者からの結核発生は、13の団体でみられたが、団体の活動者からの結核発生も3団体でおこっていた。自治体では民間団体の危機管理も視野に入れた協力関係を構築していく必要があると思われる。[大森正子、和田雅子]

##### (4) 社会的弱者の健康問題／Socially vulnerable groups' health issue

社会的弱者と呼ばれる人々を対象に反貧困フェスタ(2008.3.29)にて胸部X線検査(CR検診車)、尿・血糖・血圧検査、医療・歯科相談、鍼灸治療を実施した。相談の受付は69名(男60,女9)、平均年齢47.8歳(男48.7,女42.0)。内何らかの検査等を行ったのは67名、項目別にはX線検査が52名と最も多かった。胸部X線検査を行った52名中異常所見なし43名(82.7%)、有所見9名(17.3%)、有所見中要精検は3名。なお、有所見者は全員が55歳以上、要精検者の2名は結核疑い、1名はアスベストによる胸膜肥



厚斑である。10年以上健診未受診が7名あった。医療相談を行った24名の相談内容は、腰痛・他何らかの痛みが7名(29%)、咳・痰5名(21%)、体重減少4名(17%)、血圧・血糖3名、疲労感3名、精神的な悩み3名、他4名であった。生活環境について知り得た13名の内、野宿者は8名(62%)、ネットカフェや友人宅への寝泊まり3年継続が1名(大卒女性)、3千円アパート1名、生保アパート1名、その他2名。野宿生活者では不規則な食事を含む厳しい生活環境から呼吸器症状や体重減少をおこし、高血圧や糖尿病でも医療を受けられない実態が明らかになった。[大森正子、和田雅子、隅田川医療相談会共同研究者]

## 業 務

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

#### 1. サーベイランス情報の精度管理業務／Quality control of data obtained from TB surveillance system

##### (1) 質問への対応とQ & Aの作成／Correspondence to a question, and creation of Q&A

結核研究所および結核登録者システムのヘルプデスクに寄せられた、「結核登録者情報システム」に関する質問とその回答を、項目・内容別に整理し、重要性・汎用性の高いものを中心にまとめてホームページに掲載した。[山内祐子、磯角和枝、山本弥生、大森正子]

##### (2) 年報データのチェック体制／Establishment of checking system of annual-report data

結核統計の作成・編集過程で起こった人為的エラーについては、その都度次回からの回避方を検討し、精度管理一覧表としてまとめてきた。その精度管理手順に従い項目別に二人以上のチェック体制で統計数字等の確認を実施している。[大武岸次、磯角和枝、山本弥生、内村和広、山内祐子、星野斉之、大森正子]

##### (3) 「結核登録者情報システム紹介デモ」CD-ROM版作成／Development of the manual of handling "New tuberculosis surveillance system" by CD-ROM

結核登録者情報システムの操作説明会が2007年1月に厚労省結核感染症課主催で実施された。結核研究所では専門的な分野での説明と質疑応答に対応したが、このような説明会は、通常新システム導入時に1回だけ開催され定期的に行われることはないのので、操作説明を音声説明入り画像で伝える紹介デモを作成した。この紹介デモ(コピー可)は全国都道府県・政令指定都市に配布し、保健所への提供を依

頼した。[山内祐子、大森正子、内村和広、星野斉之、大武岸次]

### 2. サーベイランス情報の還元業務／Feedback of epidemiological tuberculosis information from surveillance system

#### (1) 厚労省結核感染症課年報公表資料作成支援／Supporting the creation of tuberculosis annual report to The Ministry of Health, Labour and Welfare, Tuberculosis and Infectious Disease Control Division

毎年結核の年報が確定すると、厚労省結核感染症課は統計の公表を行っているが、その際、資料も同時に配布している。2007年の例では「平成19年結核登録者情報調査年報集計結果(概況)」というタイトルでA4サイズ19頁の資料であった。この原案は研究所で作成するが、結核感染症課はその時代の社会の状況に鑑み内容を検討するので、最終版が確定するまで資料づくり業務は続く。[大森正子、大武岸次、磯角和枝、内村和広、山内祐子、山本弥生]

#### (2) 月報・年報情報のホームページを通しての還元／Providing monthly report and annual report

月報からは、解説編として当該月の概況、月別変動、性・年齢分布、結核罹患率一性・年齢階級別、結核罹患率一都道府県別、政令指定都市・特別区別(再掲)、潜在性結核感染症の治療対象者(月別変動、性・年齢分布)を、資料編として、表1 新登録結核患者数(率)、性・年齢階級別、表2 新登録喀痰塗抹陽性肺結核患者数(率)、性・年齢階級別、表3 新登録結核患者数、都道府県別、表4 新登録結核患者数、政令指定都市別(再掲)、表5 新登録潜在性結核感染症の治療対象者数、性・年齢階級別、表6 新登録潜在性結核感染症の治療対象者数、都道府県別、表7 新登録潜在性結核感染症の治療対象者数、政令指定都市別(再掲)を、年報からは、罹患率の動向(年齢階級別、経年推移)、新登録、年末時に関する情報、性・年齢階級別罹患数を提供している。[大武岸次、磯角和枝、山本弥生、内村和広、大森正子]

#### (3) 「結核の統計」編集業務／editing "Annual report of tuberculosis statistics"

結核予防会出版調査課は、結核の年報集計結果を本の形で提供することを目的に毎年「結核の統計」を編集・出版している。「結核の統計」は結核年報の集計結果の他に、資料編、付録編、通称グラビアと呼ぶ図表入り解説編等からなっているが、資料編を除くほとんどについて、編集委員会での企画作成か

ら集計・分析・解説、初稿の点検までほとんどすべての過程で出版業務にかかわった。[大森正子、内村和広、大武岸次、磯角和枝、山内祐子、山本弥生、内外関係者]

## II. 積極的な疫学情報提供業務／Active feedback of epidemiological information

### 1. 結核管理図作成と提供／Providing TB control chart

結核研究所では結核発生動向調査年報データをもとに結核管理図を作成し、希望する自治体および保健所に提供を行っている。結核管理図は、蔓延状況、年齢の偏り、肺外結核、発見の遅れ、診断、治療、入院、患者情報管理などを示す指標値を算出し、各指標値について自治体または保健所が比較地域内（全国、都道府県）でどの位置にあるかを図示したもので、自治体または保健所が結核問題の把握を行うための資料するものである。2006年度から2008年度ではのべ144件の依頼があり管理図の提供を行った。[内村和広、大武岸次、磯角和枝、山本弥生、今井順子、山内裕子、星野斉之、大森正子]

### 2. 結核対策活動評価図作成と提供／Creating the TB control evaluation charts and providing them

結核管理図の姉妹版として結核管理図活動評価図を研究的に作成している。結核管理図が単年度の統計からなるのに対し、結核対策活動評価図は、5年間の疫学指標値を経年的に観察できるように図で示している。2007年には、発生動向調査の総まとめとして1998-2006年の9年間の傾向を図にまとめた特別編を作成した。全国、都道府県・政令指定都市別に作成している対策活動評価図は、ホームページからも閲覧・ダウンロード可能としているが、結核病学会総会で資料として配布したこともある。保健所別の結核対策活動評価図も作成しており、管轄の保健所、県・市には依頼により送っている。[大森正子、磯角和枝、山本弥生、大武岸次、内村和広]

### 3. 疫学情報センターホームページのリニューアル／Renewal of Tuberculosis Surveillance Center homepage

2008年9月に開設された疫学情報センターの使命の一つに「正確な疫学情報を広く一般にも提供すること」がある。このため結核サーベイランスシステムから得られる結核の疫学情報を効率的に還元できるよう既存のホームページをリニューアルし、2009年1月より稼働した。また資料検索のためのサイトマップを付加し更に使いやすいものにした。メール

での資料請求、問い合わせも等も受けつけている。2009年1月～3月までのページビュー数は84,685件、前年度の同月数は4,843、で17.5倍になった。[大武岸次、磯角和枝、大森正子、山本弥生、内村和広、山内祐子]

### 4. 疫学情報センター展示コーナー設置と利用状況／Epidemiological information center and its activity

疫学情報センターの開設にともない疫学情報展示コーナーを設置した。展示コーナーという名称を使用しているが、展示しているほとんどの内容については資料でも提供している。資料にはこの他に研究結果、研究報告書等もある。利用者は、主に職員、国内研修生および施設見学者等である。2009年3月時点での提供資料は、抄録31タイトル、結核の統計グラフィア8タイトル、学会教育講演、結核対策評価図等他16タイトルで、2008年9月から2009年3月までの資料利用総数は671部であった。[磯角和枝、大武岸次、大森正子、山本弥生]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- (1) Nagayama N, Ohmori M : Seasonality in various forms of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 1117-1122.
- (2) Sekiguchi J, Miyoshi-Akiyama T, Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z, Kirikae F, Toyota E, Kobayashi I, Morita K, Kudo K, Kato S, Kuratsuji T, Mori T, Kirikae T : Detection of multi-drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2007 ; 45 : 179-192.
- (3) Sekiguchi J, Nakamura T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae F, Kobayashi I, Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z, Morita K, Suetake T, Yoshida H, Kato S, Mori T, Kirikae T : Development and evaluation of a line probe assay for rapid identification of *pncA* mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *J Clin Microbiol.* 2007 ; 45 : 2802-2807.
- (4) Ohkado A, Nagamine M, Murase Y, *et al* : Molecular Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area in Japan, 2002-2006. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 ; 12 : 548-554.

#### 2. 和文発表

## &lt;定期刊行物&gt;

- (1) 石川信克：大都市・特定集団の結核対策（結核病学会教育講演）。結核。2006；81：182.
- (2) 伊藤邦彦：肺結核の感染性評価に必要な喀痰集菌塗抹検査の回数。結核。2006；81：357-362.
- (3) 和田雅子，溝口國弘，奥村昌夫，御手洗聡，星野齊之，大森正子，内村和宏，吉山 崇，尾形秀雄：結核化学療法における維持期週2回間欠療法の効果と副作用。結核。2006；81：363-369.
- (4) 伊藤邦彦，青野昭男：結核菌培養陽性率から見た液体培地/小川培地併用の意義。結核。2006；81：401-405.
- (5) 伊藤邦彦，青野昭男，吉山 崇，和田雅子，尾形英雄：肺結核診断時に必要な液体培地による喀痰培養の回数。結核。2006；81：511-558
- (6) 伊藤邦彦，青野昭男：直接塗抹のZiehl-Neelsen染色と集菌塗抹の蛍光染色の比較。結核。2006；81：573-576.
- (7) 伊藤邦彦，星野齊之，中園智昭，増山英則，杉田博宣，吉山 崇，加藤誠也：イソニアジドによる潜在性結核治療の肝障害。結核。2006；81：651-660.
- (8) 加藤誠也：結核対策はどうなるか。保健師・看護師の結核展望。2006；87：7-10.
- (9) 加藤誠也：コッホ現象の厚生労働省報告について。保健師・看護師の結核展望。2006；87：60-62.
- (10) 加藤誠也：州およびCDCにおける対策。保健師・看護師の結核展望。2006；88：17-21.
- (11) 加藤誠也：結核予防法の改正。健康管理。2006；620：6-20.
- (12) 和田雅子：新しい診断と治療のABC 4 1 呼吸器6 結核・非結核性抗酸菌症 化学療法。最新医学別冊。2006；118-131.
- (13) 和田雅子：結核の現状とDOTS。都薬雑誌。2006；28：4-9.
- (14) 吉山 崇：INHで潜在結核感染治療中、AST/ALTが上昇したら直ちにINHを中止すべきなのか。治療。2006；88：714-716.
- (15) 吉山 崇，石川信克：結核医療環境の変遷。呼吸。2006；25：1095-1103.
- (16) 石川信克：新しい結核研究所のあり方を求めて。複十字。2006；.310：2.
- (17) 伊藤邦彦，豊田恵美子：欧米における結核患者の入退院基準および本邦との比較。結核。2007；81：721-730.
- (18) 伊藤邦彦，星野齊之，中園智昭，増山英則，杉田博宣，吉山 崇，加藤誠也：イソニアジドによる潜在性結核治療の肝障害以外の副作用。結核。2007；82：1-9.
- (19) 和田雅子，水谷清二，中島由槻，伊藤邦彦，御手洗聡，星野齊之，奥村昌夫，吉山 崇，尾形英雄：サイアセタゾンが有効と思われた多剤耐性肺結核症の1治癒例。結核。2007；82：33-37.
- (20) 大森正子，星野齊之，山内祐子，内村和広：職場の結核の疫学的動向—看護師の結核発病リスクの検討。結核。2007；82：85-93.
- (21) 吉山 崇，尾形英雄，伊藤邦彦，青野昭男，和田雅子：リファンピシン耐性イソニコチン酸ヒドラジド感受性結核症の治療成績。結核。2007；82：95-101.
- (22) 大森正子：第81会総会シンポジウム IV. 職場・事業所における結核予防対策 1. 結核サーベイランスから見た職場の結核の疫学的動向。結核。2007；82：202-204.
- (23) 吉山 崇，原田登之，樋口一恵，尾形英雄：接触者検診のためのクオンティフェロンTB-2G検査のタイミングについて。結核。2007；82：655-658.
- (24) 星野齊之，大森正子，内村和広，山内祐子：就業状況別結核罹患率の推定と背景の検討。結核。2007；82：685-695.
- (25) 木下節子，大森正子，塚本和秀，大塚吾郎，益子まり，藤生道子，高橋 司，星野齊之：駅周辺の不特定多数利用施設を中心とした結核感染—都市結核問題の観点より—。結核。2007；82：749-757.
- (26) 和田雅子：肺結核症の化学療法。結核。2007；82：771-781.
- (27) 加藤誠也：新たな結核対策の体制づくり。結核。2007；82：954-956.
- (28) 星野齊之，大森正子，吉山 崇，和田雅子，山内祐子，内村和広：結核治療成績の新コホート判定方式に影響を与える因子の検討—病院入院患者のコホート分析から—。結核。2007；82：897-901.
- (29) 加藤誠也：感染症法における結核対策。主な改正点とその運用。保健師・看護師の結核展望。2007；89：6-12.
- (30) 石川信克：結核病学の現状と課題。呼吸器科。2007；11：337-342.
- (31) 吉山 崇：INHおよび/またはRFP耐性例/使用不可能例の治療—多剤耐性結核を含む。呼吸器科。2007；11：376-382.

- (32) 加藤誠也：結核予防法の感染症法統合と呼吸器臨床. 呼吸器科. 2007 ; 11 : 435-441.
- (33) 大森正子, 和田雅子：結核サーベイランスの現状と今後—診断と治療を視点に—. 呼吸器科. 2007 ; 11 : 442-450.
- (34) 石川信克：結核予防法の廃止と新感染症法への統合について. 複十字. 2007 ; 313 : 3-5.
- (35) 加藤誠也：改正感染症法における結核対策. 病原微生物検出情報. 2007 ; 27 : 190-192.
- (36) 加藤誠也：感染症法廃止後の結核対策. 健康管理. 2007 ; 640 : 6-17.
- (37) 湯浅資之, 加藤誠也, 中原俊隆：結核に対する関心を惹きつける保健医療政策(DOTS). 公衆衛生. 2007 ; 71 : 67-72.
- (38) 和田雅子, 奥村昌夫, 御手洗聡, 星野齊之, 大森正子, 内村和宏, 吉山 崇, 尾形秀雄：結核治療における維持期週2回間欠療法の治療終了2年後の再発について. 結核. 2008 ; 83 : 353-358.
- (39) 大森正子, 吉山 崇, 石川信克：日本の結核まん延に関する将来予測. 結核. 2008 ; 83 : 365-377.
- (40) 長嶺路子, 大森正子, 永井 恵, 深澤啓治, 神楽岡澄, 辰己由里子, 大角晃弘, 村瀬良朗, 和田雅子, 内村和広, 山田紀男, 前田伸司, 前田秀雄, 石川信克：新宿区内の全結核患者に対するIS6110RFLP分析の実施と評価—接触者健診への応用の可能性について—. 結核. 2008 ; 83 : 379-386.
- (41) 吉山 崇, 尾形英雄：潜在結核感染治療前のCTスクリーニングの意義について. 結核. 2008 ; 83 : 411-416.
- (42) 星野齊之, 大森正子, 内村和広, 山内祐子：高齢者結核の疫学的検討. 結核. 2008 ; 83 : 423-429.
- (43) 大角晃弘, 高橋智恵子, 堀場昌英, 他：国内の地方衛生研究所、保健所、医療機関における結核菌の保管及び輸送等に関する設備と技術に関する現状調査結果概要. 結核. 2008 ; 83 : 591-597.
- (44) 神楽岡澄, 大森正子, 高尾良子, 山田万里, 室井雅子, 長嶺路子, 深澤啓治, 永井 恵, 和田雅子, 星野齊之, 吉山 崇, 前田秀雄, 石川信克：新宿区保健所における結核対策—DOTS事業の推進と成果—. 結核. 2008 ; 83 : 611-620.
- (45) 伊藤邦彦, 吉山 崇, 永田容子, 小林典子, 加藤誠也, 石川信克：治療中断を防ぐために何が  
必要か？. 結核. 2008 ; 83 : 621-628.
- (46) 大森正子：第83回総会教育講演 II. 結核サーベイランスを用いた対策評価. 結核. 2008 ; 83 : 811-820.
- (47) 伊藤邦彦, 石川信克：結核のDOTS戦略と治療法の変遷, 質疑応答Q&A. 日本医事新報. 2008 ; 4413 : 86-87.
- (48) 和田雅子, 原田登之, 樋口一恵, 三澤典弘, 中坪直樹, 塚本和秀, 橋本栄：結核罹患率の高い地域の接触者は潜在性結核感染の割合が高い. 厚生指標. 2008 ; 55 : 1-5.
- (49) 吉山 崇, 吉森浩三：結核の医学教育. lung perspective. 2008 ; 46 : 190-192.
- (50) 吉山 崇：結核菌. infeciton control. 2008 ; 17 : 57-60.
- (51) 吉山 崇：最近の結核診療. 呼吸. 2008 ; 27 : 851-858.
- (52) 加藤誠也：入退院基準とその運用について—法改正その後の結核対策. 保健師・看護師の結核展望. 2008 ; 90 : 10-13.
- (53) 加藤誠也：超多剤耐性結核 - その概要. 保健師・看護師の結核展望. 2008 ; 90 : 14-19.
- (54) 石川信克：シリーズ新しくなった結核研究所(1)「結核菌バンク」と「疫学情報センター」の開設. 複十字. 2008 ; 324 : 9.
- (55) 吉山 崇：肺結核、抗結核薬の選択から治療プロトコル決定までの流れ. 薬局. 2008 ; 59 : 33-36.
- (56) 和田雅子：結核における化学療法の目的は結核菌の全滅ではない！？. 薬局. 2008 ; 59 : 3502-3505.
- (57) 大森正子：本邦における結核の疫学. 臨床検査. 2008 ; 52 : 1085-1091.
- (58) 加藤誠也：感染症法の改正と結核対策. 化学療法の領域. 2008 ; 24 : 553-559.
- (59) 星野齊之, 内村和広, 山内祐子：青中年期結核罹患率の地域差に関する研究. 結核. 2009 ; 84 : 1-8.
- (60) 伊藤邦彦, 吉山 崇, 加藤誠也, 石川信克：アンケート調査に基づく結核患者収容モデル病床の運営上の問題点. 結核. 2009 ; 84 : 9-14.
- (61) 吉山 崇：結核感染の実態に迫る(83回総会シンポジウム)1 日本における結核感染の頻度. 結核. 2009 ; 84 : 31-34.
- (62) 大角晃弘：分子疫学手法による新たな感染の分析：結核菌DNA指紋分析調査から見た沖縄県と首都圏における結核菌の伝播状況. 結核. 2009 ; 84 : 36-39.

- (63) 伊藤邦彦：結核モデル病床における職員の結核感染モニターの現状. 結核. 2009; 84: 79-82.
- (64) 加藤誠也：高鳥毛敏雄, 伊藤邦彦, 成田友代, 吉田道彦, 御手洗聡：低まん延下に向けた結核対策のあり方. 結核. 2009; 84: 91-94.
- (65) 加藤誠也：現場を支える結核対策指導者養成研修の現状と課題. 公衆衛生. 2009; 73: 180-183.

<報告書等>

- (1) 石川信克（主任研究者）：平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」総括・分担研究報告書. 2007 年 3 月.
- (2) 吉山 崇, 内村和広：対策評価に関する研究. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」(主任研究者：石川信克) 総括・分担研究報告書. 2006; 116-127.
- (3) 加藤誠也（主任研究者）：結核菌に関する研究. 平成 18 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」総括・分担報告書. 2007 年 3 月; 1-13.
- (4) 加藤誠也：対策体制づくりに関する研究. 平成 18 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」(主任研究者：石川信克) 分担研究報告書. 2007 年 3 月; 128-133.
- (5) 大森正子：第 82 回結核病学会にて市民公開シンポジウムとして、「大阪市の結核対策」を行い資料集 300 部を配付した。後日、HPからも申込みを受け付け、2007 年 4 月.
- (6) 大森正子：平成 18 - 19 年度結核発生動向に関する研究. 厚生労働科学研究石川班分担研究平成 18 年度報告書. 2006 年 3 月, 2007 年 3 月, 2008 年 3 月.
- (7) 石川信克（主任研究者）：平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」総括・分担研究報告書. 2008 年 3 月.
- (8) 吉山 崇：対策評価に関する研究. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」(主任研究者：石川信克) 総括・分担研究報告書. 2008 年 3 月; 59-67.
- (9) 加藤誠也：対策体制づくりに関する研究. 平成 19 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」(主任研究者：石川信克) 総括・分担研究報告. 2008 年 3 月; 68-89.
- (10) 石川信克（主任研究者）：厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」. 平成 17 - 19 年度総括・分担研究報告書. 2008 年 3 月.
- (11) 加藤誠也：対策体制づくりに関する研究. 平成 17 - 19 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」(主任研究者：石川信克) 総括・分担研究報告. 2008 年 3 月; 114-121.
- (12) 加藤誠也（主任研究者）：結核菌に関する研究. 平成 19 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」総括・分担報告書. 2008 年 3 月; 1-17.
- (13) 加藤誠也（主任研究者）：日本のHIV合併結核について. 平成 19 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」総括・分担報告書. 2008 年 3 月; 228-234.
- (14) 加藤誠也（主任研究者）：長期入院患者に関する研究. 平成 19 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」総括・分担報告書. 2008 年 3 月; 235-306.
- (15) 加藤誠也：省略できない有所見者の範囲に関する研究. 平成 19 年度厚生労働科学研究補助金労働安全衛生総合研究事業. 「労働安全衛生法に基づく胸部エックス線検査の労働者の健康管理に対する有効性等の評価に関する調査・研究」(主任研究者：相澤好治) 総括・分担研究報告書. 2008 年 3 月; 23-33.
- (16) 内村和広：平成 18 - 19 年度厚生労働科学研究補助金新興再興感染症研究事業「有用な結核対策(BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等)に関する研究」(主任研究者：坂谷光則). 2007 年 3 月, 2008 年 3 月.
- (17) 結核研究所：「結核登録情報システム紹介デモ」CD-ROM版を作成し、都道府県・政令指定都市へ配付した。2008 年 3 月.
- (18) 大森正子：第 83 回結核病学会にて「結核サーベイランスを用いた対策評価」資料集 300 部を配付した。2008 年 4 月.

- (19) 石川信克 (研究代表者) : 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」総括・分担研究報告書. 2009 年 3 月.
- (20) 吉山 崇 : 対策評価に関する研究. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」(研究代表者: 石川信克) 分担研究報告書. 2009 年 3 月; 136-137.
- (21) 加藤誠也 : 罹患構造の変化に対応した対策実施体制整備. 平成 20 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」(研究代表者: 石川信克) 総括・分担研究報告書. 2009 年 3 月; 138-191.
- (22) 加藤誠也 (研究代表者) : 結核菌に関する研究. 平成 20 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」総括・分担報告書. 2009 年 3 月; 1-18.
- (23) 吉山 崇 : 結核病床の今後のあり方に関する研究. 平成 20 年度厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(研究代表者: 加藤誠也) 分担報告書. 2009 年 3 月; 19-30.
- (24) 加藤誠也 (研究代表者) : 日本における HIV 合併結核に関する調査. 平成 20 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」総括・分担報告書. 2009 年 3 月; 191-203.
- (25) 加藤誠也 (研究代表者) : 結核菌に関する研究. 平成 18 - 20 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」総括・分担報告書. 2009 年 3 月; 1-24.
- (26) 加藤誠也 (研究代表者) : 日本における HIV 合併結核に関する調査. 平成 18-20 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」総括・分担報告書. 2009 年 3 月; 241-274.
- (27) 大森正子 : 罹患構造の変化に対応したサーベイランスの運用と対策評価. 平成 20 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」(研究代表者: 石川信克) 総括・分担研究報告書. 2009 年 3 月.
- (28) 加藤誠也 : 日本・中国・韓国分子疫学共同研究. 平成 20 年度厚生科学研究新興再興感染症研究事業「輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究」(研究代表者: 岡田全司) 総括・分担報告書. 2009 年 3 月; 58-103.
- (29) 疫学情報センター : 平成 20 年度全国結核対策推進会議にて、「都道府県・政令指定都市別結核対策評価図 2007 年版」資料集 200 部を配付した。2009 年 3 月.

<単行本>

- (1) 伊藤邦彦 : 結核診療プラクティカルガイドブック. 南江堂, 東京, 2008.
- (2) 加藤誠也 : 職場における新しい結核予防管理の実際. 産業保健ハンドブック VI 職場の感染症対策, 和田攻監修. 財団法人産業医学振興財団, 東京, 2008 年; 27-34

II. 学会発表・講演

1. 国際学会

- (1) Ohkado A, Nagamine M, Murase Y, et al. : A population-based DNA fingerprinting of *M. tuberculosis* in an urban area in Japan – A preliminary report on the clustering and the homelessness -. Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) ; Beijing, April 2006.
- (2) Wada M, Higuchi K, Harada N, et al. : Utility of QFT-G test for contact survey on the highly BCG-vaccinated individual in Japan. 27th Annual congress of European Society of Mycobacteriology ; London, July 9-12, 2006.
- (3) Kato S : Tuberculosis in intermediate burden countries : Aging and urban problem. Asian-Pacific Respiratory Society Meeting ; Kyoto, November 19-22, 2006.
- (4) Ohkado A, Nagamine M, Murase Y, et al. : A population-based DNA fingerprinting of *M. tuberculosis* in an urban area in Japan – Clustering and Homelessness -. 11<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR) ; Kyoto, November 19-22, 2006.
- (5) Kato S : Involving the private sector in TB control (Symposium 15 : TB on Private Healthcare Sector I) International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asian Pacific Regional Meeting ; Kuala Lumpur, August 2007.
- (6) Kato S : TB Control Program in Japan. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asian Pacific Regional Meeting ; Kuala Lumpur, August 2007.
- (7) Wada M, Higuchi K, Harada N, et al. : Stability of QFT-G test for contact survey on the highly BCG-vaccinated individuals in Japan-Comparison of the results at two-month with

- six-month after diagnosis of index cases. 28<sup>th</sup> Annual congress of European Society of Mycobacteriology ; Athens, July 1-4, 2007.
- (8) Kato S : Chronic excretor. TSRU ; Helsinki, April 2-4, 2008.
- (9) Wada M, Higuchi K, Harada N, et al. : Higher prevalence of positive QFT-G among the contacts in the higher prevalence of tuberculosis than the contacts in the lower prevalence of tuberculosis. 29th Annual congress of European Society of Mycobacteriology ; Plovdiv, July 6-9, 2008.
2. 国内学会
- (1) 加藤誠也 : 我が国におけるアドボカシー戦略について. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (2) 和田雅子, 伊藤邦彦, 御手洗聡, 他 : 短期化学療法中の肝障害と PZA. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (3) 山内祐子, 永田容子, 小林典子, 山下武子, 森 亨 : 日本版DOTS推進における「服薬支援看護システム」の活用 I : 保健所における本システムの活用と『医療機関服薬支援看護システム』の概要について. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (4) 和田雅子, 高嶋哲也, 町田和子, 他 : 多剤耐性肺結核全国調査. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (5) 内村和広, 加藤誠也, 山田紀男 : 東京近県の年齢階級別結核罹患率の年次推移からみた結核疫学像の分析. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (6) 星野斉之, 内村和広, 山内祐子, 大森正子 : 青年不安定雇用者の結核状況. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (7) 大森正子 : 職場・事業所における結核予防対策 1. 結核サーベイランスから見た職場の結核の疫学的動向. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (8) 加藤誠也 : 未来に繋がる結核対策 感染症法に統合される結核対策. 第 47 回日本呼吸器学会 ; 東京, 2006 年 6 月.
- (9) 加藤誠也, 大角晃弘, 高鳥毛敏雄, 田中慶司, 石川信克 : 結核対策の制度の日英比較研究 — 英国の結核対策 —. 第 65 回日本公衆衛生学会 ; 富山, 2006 年 10 月.
- (10) 大角晃弘 : 結核集団感染対策における結核菌 DNA 指紋法への応用. 第 65 回日本公衆衛生学会総会 ; 富山, 2006 年 10 月.
- (11) 山内祐子, 永田容子, 小林典子 : 日本版DOTS 推進における : 1. 「服薬支援看護システム」の拡充について. 第 65 回日本公衆衛生学会総会 ; 富山, 2006 年 10 月.
- (12) 内村和広 : BCG 接種の費用対効果分析 — 新制度下での分析と選択的接種の試算 —. 第 65 回日本公衆衛生学会総会 ; 富山, 2006 年 10 月.
- (13) 大森正子, 星野斉之, 吉山 崇, 和田雅子, 山内祐子, 内村和広, 安井良則, 中村廣志, 石川信克 : 次期結核発生動向調査コホート判定について (1). 第 65 回日本公衆衛生学会総会 ; 富山, 2006 年 10 月.
- (14) 星野斉之, 大森正子, 吉山 崇, 和田雅子, 山内祐子, 内村和広, 安井良則, 中村廣志, 石川信克 : 次期結核発生動向調査コホート判定について (2). 第 65 回日本公衆衛生学会総会 ; 富山, 2006 年 10 月.
- (15) 高鳥毛敏雄, 石川信克, 加藤誠也, 大角晃弘 : 公衆衛生制度の日英比較研究 — 結核対策を中心に —. 第 65 回日本公衆衛生学会 ; 富山, 2006 年 10 月.
- (16) 新谷幸弘, 高岡道雄, 阿彦忠之, 加藤誠也, 石本寛子, 伊地智昭浩, 下内 昭 : 保健所における結核管理の実態調査. 第 65 回日本公衆衛生学会 ; 富山, 2006 年 10 月.
- (17) 加藤誠也 : シンポジウム「新しい結核対策の実践」「新たな結核対策の体制づくり (低蔓延国に学ぶ)」。第 82 回日本結核病学会総会 ; 大阪, 2007 年 6 月.
- (18) 和田雅子 : 特別講演「肺結核症の化学療法」。第 82 回日本結核病学会総会 ; 大阪, 2007 年 6 月.
- (19) 大角晃弘, 高橋智恵子, 御手洗聡 : 抗酸菌情報の流れと抗酸菌検査、保存、輸送の状況に関する日本とイングランドの比較検討. 第 82 回日本結核病学会総会 ; 大阪, 2007 年 6 月.
- (20) 山内祐子, 永田容子, 小林典子, 山下武子, 森 亨 : 質の高い患者支援をめざして・・・「服薬支援看護システム」の展開 その 2. 第 82 回日本結核病学会総会 ; 大阪, 2007 年 6 月.
- (21) 内村和広, 森 亨 : 結核発生動向調査データベースをもとにしたコホート法による結核早期死亡の分析. 第 82 回日本結核病学会総会 ; 大阪, 2007 年 6 月.
- (22) 星野斉之, 大森正子, 吉山 崇, 和田雅子, 山内祐子, 内村和広 : 結核登録者の新しい治療成績判定について — 判定の精度を高める方

- 法の検討一. 第 82 回日本結核病学会総会; 大阪, 2007 年 6 月.
- (23) 大森正子, 吉山 崇, 石川信克: 日本の結核まん延に関する将来予測. 第 82 回日本結核病学会総会; 大阪, 2007 年 6 月.
- (24) 加藤誠也, 大角晃弘, 田中慶司, 石川信克: 低まん延状況下における結核対策. 第 66 回日本公衆衛生学会総会; 松山, 2007 年 10 月.
- (25) 大角晃弘, 前田秀雄, 大塚吾郎, 他: 首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌株の拡がり状況. 第 66 回日本公衆衛生学会総会; 松山, 2007 年 10 月.
- (26) 大森正子, 平岡真理子, 長嶺路子, 大角晃弘, 内村和広, 神楽岡澄, 木下節子, 益子まり, 大塚吾郎, 瀬戸成子, 深沢啓治, 永井恵, 前田秀雄, 和田雅子, 石川信克: 結核感染の地域集積性—都市における結核菌モニタリングより. 第 66 回日本公衆衛生学会総会; 松山, 2007 年 10 月.
- (27) 内村和広: 接触者健診における QuantiFERONTB-2G を用いた感染診断と予防内服の費用対効果. 第 66 回日本公衆衛生学会総会; 愛媛, 2007 年 10 月.
- (28) 山内祐子, 永田容子, 小林典子, 森 亨: 『結核看護』DOTS 拡大にむけて—Ⅲ: 新「結核看護システム」について. 第 66 回日本公衆衛生学会総会; 愛媛, 2007 年 10 月.
- (29) 大森正子: 「抗酸菌検査法の進歩とその結核疫学および臨床への影響」2. 結核疫学への影響. 第 153 回日本結核病学会関東支部学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (30) 加藤誠也: シンポジウム「低まん延に向けた結核対策のあり方」 「低まん延状況下の課題」. 第 83 回日本結核病学会; 東京, 2008 年 4 月.
- (31) 和田雅子, 伊藤邦彦, 御手洗聡, 他: 抗結核薬中止は治療自己中断率を高める. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (32) 星野斉之, 内村和広, 山内祐子: 男性青中年期の結核罹患率の地域差に関する研究. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (33) 山内祐子, 永田容子, 小林典子, 山下武子, 加藤誠也, 森 亨: 質の高い患者支援をめざして(その 2)・・・「結核看護システム」の活用. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (34) 大森正子: 教育講演 II. 結核サーベイランスを用いた対策評価. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (35) 大角晃弘, 譜久山民子, 村瀬良朗, 他: 沖縄県における結核菌 DNA 指紋分析法を用いた結核対策改善事業の課題と今後の展望—1996 年から 2006 年までの 10 年間のまとめ—. 沖縄県結核菌 DNA 指紋分析を用いた結核対策改善事業成績検討会; 那覇, 2007 年 11 月. 第 4 回結核地域分子疫学研究会, 東京, 2008 年 1 月. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (36) 大角晃弘: シンポジウム 分子疫学手法による新たな感染の分析: 結核菌 DNA 指紋分析調査から見た沖縄県と首都圏における結核菌の伝播状況; 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (37) 加藤誠也: 結核予防法の廃止と感染症法への統合. 第 48 回日本呼吸器学会 結核病学会との共同企画 ICD 講習会「結核の最新事情」; 神戸, 2008 年 6 月.
- (38) 大角晃弘: 欧米における結核菌情報サーベイランスシステム. 衛生微生物技術協議会第 29 回研究会; 東京, 2008 年 6 月.
- (39) 石川信克: 「最近の結核の現状と対策～日常診療での考え方～」; 岐阜県医師会感染症講演会; 岐阜, 2008 年 11 月.
- (40) 加藤誠也, 重藤えり子: 結核患者の強制隔離: オランダ・ドイツにおける施設と制度. 第 67 回日本公衆衛生学会総会; 福岡, 2008 年 11 月.
- (41) 山内祐子, 永田容子, 小林典子, 加藤誠也, 森 亨: 『結核看護』DOTS 拡大にむけて: 『結核看護』DOTS 拡大にむけて—Ⅳ: 「結核看護システム」の活用を通して. 第 67 回日本公衆衛生学会総会; 福岡, 2008 年 11 月.
- (42) 大森正子, 田沼順子, 池亀卯女, 和田雅子, 中久木康一, 石崎 卓: 社会的弱者の健康問題—反貧困フェスタ医療相談会より. 第 67 回日本公衆衛生学会総会; 福岡, 2008 年 11 月.
- (43) 内村和広, 星野斉之, 加藤誠也: 慢性排菌結核患者の推移と慢性化後の予後について. 第 67 回日本公衆衛生学会総会; 福岡, 2008 年 11 月.
- (44) 長嶺路子, 神楽岡澄, 前田秀雄, 深澤啓治, 永井恵, 和田雅子, 大森正子, 大角晃弘, 内村和広, 加藤誠也, 石川信克: 新宿区における結核死の事例分析と簡易宿泊所利用者の結核感染モニタリング. 第 67 回日本公衆衛生学会総会; 福岡, 2008 年 11 月.
- (45) 大角晃弘: 首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌株(M株)の拡がり状況の推定. 第 3 回首都圏結核分子疫学研究会; 東京, 2009 年 3 月.



# 抗酸菌レファレンス部

部長：原田 登之

## 概要

当部は、平成 20 年 9 月 1 日に旧抗酸菌レファレンスセンターの免疫検査科、細菌検査科、病理検査科、結核菌情報科に加え、動物実験科と主任研究員を加えた 6 部門で構成される抗酸菌レファレンス部に組織改正された。これに伴い、以下の人事異動があった。平成 20 年 9 月 1 日付けで原田登之免疫検査科長が部長との併任となった。平成 20 年 9 月 1 日付けで御手洗聡細菌検査科長が副部長との併任となった。平成 20 年 9 月 1 日付けで土井主任研究員が動物実験科長との併任となった。平成 20 年 9 月 1 日付けで菅原勇病理検査科長が研究主幹との併任となった。

研究業務としては、新規抗酸菌治療薬に関する研究、免疫学的結核診断法の基礎的研究、各種結核菌検査に関する研究、新規抗結核ワクチンの研究、反復配列多型による結核菌の型別法に関する研究等を行った。それぞれの研究成果は論文、および国内外の学会等で発表された。各科の業績は以下のとおりである。

## 業績

### 調査・研究

#### 新抗結核薬プロジェクト/New Anti-TB Drugs Project

新抗結核薬プロジェクトでは、国内外で合成される新しい抗結核薬の候補化合物のスクリーニングを含めた前臨床試験段階における研究開発プロジェクト推進を最重点課題としている。本プロジェクトの究極の目的は：新薬を含む次世代の短期化学療法（3～4 ヶ月）の標準レジメンを確立すること、同時にそのための方法論的基礎を確立すること、さらには、結核、M(X)DR-TB、HIV/TB の化学療法と臨床治療に科学的指標と理論的基礎を付与することである。本プロジェクト全体の主課題は下記の通り。

1. 抗結核薬の体内動態、PK/PD (Pharmacokinetics & Pharmacodynamics) パラメーター解析の基礎研究。
2. 抗結核薬剤間および抗結核薬と抗-HIV 薬の薬物間相互作用に関する系統的研究。

3. 新規抗結核薬候補化合物を含む次世代の結核標準併用化学療法レジメンに関する基礎研究。

4. 実験動物モデル系を用いて併用治療効果を検証するシミュレーションアッセイ系を確立し、薬理活性相関パラメーターを指標に、最も効果的な併用レジメンを追究し、TDM (Therapeutic Drug Monitoring) へのブリッジングと臨床応用の可能性を検証する。  
[土井教生、Areeya Disratthakit、関口純一朗]

1. 新規抗結核薬候補化合物を含む複数剤併用時における抗結核薬の体内動態と薬理活性相関 (PK/PD)、薬剤間相互作用に関する基礎研究 / Basic study of pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) and drug-drug interactions of novel anti-TB drug candidate in combination with current anti-TB drugs

ニトロイミダゾール誘導体 nitroimidazo-oxazole OPC-67683 (大塚製薬; OPC と略) と既存の抗結核薬の併用時における薬剤間相互作用に関する基礎研究を行った。① LC-MS 分析装置 (島津製作所; model 2010-EV) を用いて OPC と既存薬を同時に測定するための極微量同時分析条件を定式化した。② 近交系 BALB/c 雌マウスを対象に OPC と RFP、OPC と PZA を同時投与した場合、わずかな OPC の濃度低下が繰り返り認められたが有意差は認められなかった。③ 薬物体内動態 (PK) の面から検討した OPC と RFP、PZA との同時投与は基本的に問題ないものと結論された。[Areeya Disratthakit、土井教生]

2. 新世代リスピラトリーキノロン DC-159a (第一製薬) に関する基礎研究 / Basic study of new generation of respiratory quinolone DC-159a (Daiichi-Sankyo Pharm. Co.)

DC-159a は既存の他のニューキノロン剤には認められない優れた特徴、すなわち「キノロン耐性・多剤耐性の結核菌に対して強力な殺菌活性を示す」特異な候補化合物で、安全性に優れ、抗結核菌活性 (MIC 値) の比較では、DC-159a は MFLX、GFLX、INH、RFP を上回る抗菌力を示す。マウスの結核菌

肺感染モデル系を用いた EBA (early bactericidal activity) 活性の比較実験の結果、DC-159a は既存の第 1 次抗結核薬 INH、RFP さらには MFLX を明らかに上回る強力な初期殺菌能と肺内治療効果を示した。DC-159a の強力な初期肺内抗菌力は、迅速な細胞内移行性と高濃度の肺移行性 (Lung/Serum: AUC ratio: >4) の性質によるものと考えられている。他方、*M. avium-intracellulare* complex (MAC) を含む各種の非結核性抗酸菌に対する抗菌力は既存のキノロン剤とほぼ同等で著明な差異は認められない。目下、DC-159a は前臨床試験段階にある。[Areeya Disratthakit、関口純一朗、土井教生]

3 エイズ抗酸菌症治療のための噴霧吸入製剤としてのリファンピシン DDS 化製剤に関する基礎研究 / Basic study of inhalable rifampicin encapsulated with DDS materials for treatment of TB/HIV co-infection cases

【目的】結核化学療法と AIDS 治療、これら相互に拮抗する 2 種類の化学療法の同時併用治療を目的とした新しい化学療法システムの研究開発。

① 安全性に優れたドラッグデリバリー (DDS) の素材として各種の PLGA、liposome、nanosphere、lipidmicrophe (LM) を試作し基礎検討を行った。結果、最も安全性に優れた DDS 素材として LM を選定し、次いで、各種 LM 封入リファンピシン (LM-RFP) を試作し最適化製剤の条件と処方を検討した。細胞培養系における LM-RFP の取込実験を行い良好な細胞内移行性を確認した。マウス・ラットにおける RI 標識 LM-RFP の経肺と経口における体内動態・分布を比較し、経肺投与ルートは肝臓への移行性を大幅に低減化または回避できることを示す結果が得られた。

② 結核菌を感染させた免疫不全マウス (BALB/c nude、SCID) と健常マウス (BALB/c) を対象に経肺ならびに経口による間歇治療投与実験を行った。結果、経口投与の実験系では健常 BALB/c マウスと免疫不全 BALB/c nude の肺内治療効果では有意差を認めなかったが、経肺投与の実験系では、BALB/c nude のほうが BALB/c よりも肺内治療効果が高く、免疫不全の感染宿主に対する経肺投与ルートによる治療の有用性が示された。また、免疫不全の BALB/c nude と健常 BALB/c では RFP の体内動態が異なることを見出した: BALB/c nude では健常 BALB/c とは対照的に緩慢な吸収と緩やかな動態曲線を描き、Cmax に至る所

要時間が異なる。

③ HPLC (高速液体クロマトグラフィー) 法による抗 AIDS 薬 nevirapine、抗結核薬 RFP、rifabutin (RBT) の測定系を確立した。非感染の健常 BALB/c マウスに連続 5 日間、抗 AIDS 薬 nevirapine と抗結核薬 RFP を投与し (RFP のみ経肺および経口で治療投与) 最終日の治療投与後 30min、1.5hr、3hr 後に心臓より全採血した plasma 中の薬剤血中濃度 (nevirapine) を経時測定した。結果、RFP と nevirapine を同時経口投与した場合の nevirapine 濃度は、ヒトと同様 40% 前後低下するが、RFP を経肺投与した場合は nevirapine の濃度低下が 10% 以内に留めることができることが判明した。(ヒューマンサイエンス財団・国際研究 Grant 事業: 課題番号 SA34811) [土井教生、Areeya Disratthakit]

### 免疫検査科

インターフェロン- $\gamma$  放出試験に関する研究 / Research on Interferon- $\gamma$  release assays

(1) 日本人医療従事者における全血インターフェロン- $\gamma$  試験およびツベルクリン検査を用いた結核感染のスクリーニング / Screening for Tuberculosis Infection Using Whole-Blood Interferon-gamma and Mantoux Testing Among Japanese Healthcare Workers [Objective] To examine the hypothesis that results of the QuantiFERON-TB Gold assay (QFT-G), a whole-blood test for detection of tuberculosis infection, are more significantly related to known risk factors for tuberculosis infection in healthcare workers (HCWs) who have received bacille Calmette-Guerin vaccine than are results of the Mantoux tuberculin skin test (TST).

[Design] All HCWs (approximately 510) from a 370-bed general hospital in Tokyo where patients with and patients without tuberculosis are treated were invited to participate in the study. All study participants completed a questionnaire about their *Mycobacterium tuberculosis* infection risk factors as HCWs at the general hospital. They were then tested for LTBI by means of the QFT-G, followed by the TST. Statistical analyses were performed to compare results of each test with *M. tuberculosis* infection risk factors (age, length of employment in the healthcare industry, history of working with tuberculosis-positive patients in a tuberculosis ward or in the outpatient department of the hospital's tuberculosis clinic for more than 1 year, chest radiograph evidence of healed tuberculosis, history of performing bronchoscope

procedures, and job classification), and for TST-positive HCWs, to compare the QFT-G result with the TST induration diameter.

[Results] A total of 332 HCWs (95% of whom had been vaccinated with BCG) participated in the study, and 33 had positive QFT-G results, suggesting a prevalence of LTBI of 9.9%. Of 304 HCWs who underwent TST, 283 (93.1%) had an induration diameter of 10 mm or more. Multiple logistic regression analysis revealed that positive QFT-G results were significantly associated with age and with a history of working in a tuberculosis ward or an outpatient department of a tuberculosis clinic. TST results were not correlated with any of the tuberculosis infection risk factors we evaluated.

[Conclusions] Positive QFT-G results were closely associated with the presence of risk factors for LTBI in a hospital setting, suggesting that the QFT-G can detect LTBI in a population composed predominantly of BCG vaccinees. Because most HCWs worldwide have been vaccinated with BCG, the QFT-G offers a significant improvement over the TST in tuberculosis screening programs and minimizes unwarranted use of tuberculosis prophylaxis. [Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T]

(2) 高校における結核患者の接触者に対する QuantiFERON-TB Gold の使用／Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school

[Background and Objective] QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) was employed in a contact investigation in a high school to evaluate its performance in adolescents.

[Methods] Students of the same school grade as the index case were screened with tuberculin skin test (TST) and CXR examination as an initial contact investigation. QFT-G was performed for students demonstrating a positive TST (erythema larger than 30 mm).

[Results] Of 349 students whose TST was completed, 95 had positive TST responses, although the distribution of TST responses was similar for both high and low exposure groups. In contrast, only four of the 88 TST-positive students tested with QFT-G were positive by this test, and three of these were from the high exposure group. Chemoprophylaxis was provided to only those four QFT-G-positive students. Follow up of the 91

students who were TST-positive, but QFT-G-negative (or not tested), for more than 3.5 years revealed that none have developed active tuberculosis.

[Conclusions] QFT-G appears more specific than TST as contacts with positive TST and negative QFT-G responses were not offered prophylaxis and none developed tuberculosis during 3.5 years of follow up. The replacement of TST with QFT-G, or perhaps combined use of TST and QFT-G, may be more useful in diagnosing true infection and thus reducing the number of subjects indicated for chemoprophylaxis. [Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y]

(3) 結核感染後長年における特異的インターフェロン- $\gamma$  応答の減弱／Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection

[Hypothesis] Memory T-cell responses to specific antigens wane over time in subjects with tuberculosis (TB) infection.

[Setting] Accumulated evidence indicates that QuantiFERON-TB Gold (QFT-G), a specific whole-blood interferon-gamma (IFN-gamma) based assay, can detect recent TB infections with superior sensitivity and specificity.

[Objective] We applied this technique to the adult population of a Japanese community to determine its epidemiological usefulness.

[Methods] A total of 1,559 subjects attending periodic health screening volunteered to participate in the study.

[Result] The QFT-G positive rates were 3.1% for those aged 40-49 years, 5.9% for those aged 50-59 and 9.8% for those aged 60-69. The expected infection prevalence estimated by the authors from a series of studies was 11.1%, 29.6% and 53.1% for those aged 40-49, 50-59 and 60-69 years, respectively. This wide gap between the expected and observed positivity suggests that the IFN-gamma response waned substantially with time after infection. Those with X-rays suggestive of old TB lesions exhibited positivity rates well below 100%.

[Conclusion] The specific IFN-gamma response may wane considerably with time after infection. Longitudinal studies are required to investigate long-term dynamics of cell-mediated immunity in infected donors. [Mori T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y,

Uchimura K, Shimao T]

(4) 結核感染診断法クオンティフェロン®TB-2G を用いた外国人集団における集団感染疑い事例の検討 / Analysis of tuberculosis infection among foreigners using QuantiFERON TB-2G test

【目的】外国人の結核集団感染疑い事例に対し、クオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) を用いたので報告する。

【対象と方法】本論文に記載した3事例は共に初発患者は外国人であり、日本人を含む主に外国人接触者を対象に通常の定期外検診、およびQFT-2G検査を行った。

【結果】事例-1において対象者48名中、QFT-2G陽性者は10名(ベトナム人30名中8名;陽性率26.7%、日本人18名中2名;陽性率11.1%)、事例-2は対象者22名中QFT-2G陽性者が3名、事例-3のQFT-2G陽性者は、濃厚接触群からのみ7名検出された。各事例とも、最濃厚接触群におけるQFT-2G陽性率は低いか、あるいは0%であった。

【考察】3事例とも、QFT-2G陽性者は今回の感染によるものか否か不明であるが、接触程度別にQFT-2G陽性率に差が見られないこと、および出身国の高い結核感染率を考慮すると、来日以前の各国内での既感染である可能性が否定できなかった。今回の事例より、今後ますます増えるであろう開発途上国からの就労者について、予めQFT-2Gを行うことは結核発病の予防に繋がり、外国人結核について極めて重要な対策となることが示唆された。[樋口一恵、原田登之、長坂裕二、森 亨]

(5) 肺結核および肺外結核検出に対するインターフェロン- $\gamma$ 放出試験の正確性 / Accuracy of an interferon-gamma release assay to detect active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis

【Objective】To examine the performance of an interferon-gamma (IFN-gamma) release assay (QuantiFERON-TB 2G assay [QFT-G]) to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection in a Japanese general hospital, for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis (PTB) and extra-pulmonary tuberculosis (EPTB).

【Design】We prospectively examined the performance of QFT-G in 194 patients suspected of active TB. Diagnosis was confirmed by 1) positive *M. tuberculosis* cultures, or

2) clinical manifestations or laboratory or pathological findings consistent with active TB and response to specific therapy.

【Results】Three patients with indeterminate QFT-G results were excluded. Among the remaining 191 patients, 77 had active TB. When the cut-off concentration of IFN-gamma was set at 0.35 IU/ml, as recommended by the manufacturer, the assay was positive in 69 patients and negative in 122. The sensitivity of the assay was 76.6% in all patients, 74.5% in the 47 patients with PTB and 80.0% in the 30 patients with EPTB. The overall specificity of the assay was 91.2%.

【Conclusion】Although the specificity of the QFT-G to detect active TB was high and its sensitivity low, it was as accurate for the detection of active EPTB as for PTB when the 0.35 IU/ml IFN-gamma cut-off concentration was used. [Nishimura T, Hasegawa N, Mori M, Takebayashi T, Harada N, Higuchi K, Tasaka S, Ishizaka A]

(6) 潜在性結核への予防内服後のインターフェロン- $\gamma$ 応答 / Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis

【Background and Objective】Chemotherapy for *Mycobacterium tuberculosis* infection may decrease interferon (IFN)-gamma responses to early secretory antigenic target 6 and culture filtrate protein (CFP)-10; a reaction that could be useful to monitor the success of treatment. We investigated IFN-gamma responses in subjects with latent TB infection before and after isoniazid (INH) chemotherapy.

【Methods】A total of 48 patients who had contact with a TB patient in a psychiatric hospital were suspected to have latent TB infection on the basis of a positive QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) test and were offered INH treatment for 6 months. After INH chemotherapy, IFN-gamma responses were again quantified and compared with initial measurements.

【Results】Thirty-four patients completed 6 months of therapy and 28 were retested. Seven (25%) had a negative test and the other patients showed an overall decline. Geometric mean for early secretory antigenic target 6 decreased from 1.398 to 0.362 ( $P < 0.001$ ), and that for CFP-10 from 0.312 to 0.120 ( $P < 0.001$ ). A subsequent QFT-G test carried out 18 months after

chemotherapy showed no further decline of IFN-gamma responses.

[Conclusions] If the success of chemotherapy is defined as negative conversion in the QFT-G test, these results suggest that although the waning of QFT-G responses as a result of chemotherapy is an important characteristic of IFN-gamma responses, the extent of waning would not be sufficient to allow effective monitoring of the success of chemotherapy because a majority of contacts still showed positive responses in the QFT-G test even after chemotherapy. [Higuchi K, Harada N, Mori T]

(7) 全血インターフェロン- $\gamma$  応答と活動性結核へのリスクとの関連/Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis

We have analyzed the relationship between the responses to the diagnostic method for *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection, QuantiFERON-TB Gold (QFT-G), and the risk of developing active tuberculosis (TB). Contacts under 42 years old who were exposed to a patient with infectious pulmonary TB were tested using QFT-G during an investigation. Among 172 contacts, 111 (64.5%) were QFT-G positive. All subjects were evaluated for active TB by chest X-ray examination and, if needed, by CT scan at the time of the QFT-G test and 39 were diagnosed with active TB based on radiological abnormalities consistent with TB. Of these, 35 (89.7%) were QFT-G positive. Statistically the geometric mean of interferon-gamma (IFN-gamma) production levels of the active TB group was significantly larger than that of the latent TB infection group ( $p=0.013$ ). The results of the multivariate analysis clearly showed that a combined parameter of ESAT-6 and CFP-10 significantly contributes to disease risk for the infected subjects. Our results suggest that subjects with high levels of IFN-gamma production in response to either ESAT-6 and/or CFP-10 in the QFT-G test have a higher possibility of developing active TB than QFT-G positive subjects with lower levels of IFN-gamma. [Higuchi K, Harada N, Fukazawa K, Mori T]

(8) 結核感染に対する2種類の全血インターフェロン- $\gamma$  応答の感度および特異度の比較/ Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood

interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection

[Objectives] To compare the sensitivity and the specificity of the QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis* infection.

[Methods] One-hundred patients with culture and/or PCR confirmed *M. tuberculosis* infection and 168 volunteers with no risk factors for *M. tuberculosis* infection were tested to estimate sensitivity and specificity, respectively.

[Results] Analysis of data from the tuberculosis (TB) patients with valid results found the sensitivity of QFT-GIT (92.6%, 87/94) to be significantly higher than that for the QFT-G test (81.4%, 79/97;  $p=0.023$ ). The specificity of both QFT-GIT and QFT-G was 98.8% (CI: 95.1%-99.8%) with 2 of the 160 low risk subjects with valid results for both tests being positive. Data analysis confirmed the manufacturer's recommended test cut-off as being optimal, but identified higher sensitivity could be obtained by using a lower cut-off, with only a moderate decrease in specificity.

[Conclusions] The QFT-GIT test had enhanced sensitivity for detection of *M. tuberculosis* infection over the QFT-G test, whilst maintaining equivalent high specificity. The logistic benefits of the QFT-GIT test format, as well as its higher sensitivity, should enable enhanced TB control. [Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Fujita A, Sasaki Y, Horiba M, Mitarai S, Yonemaru M, Ogata H, Ariga H, Kurashima A, Wada A, Takamori M, Yamagishi F, Suzuki K, Mori T, Ishikawa N]

(9) 全血インターフェロン- $\gamma$  試験を用いた精神病院における院内結核感染の評価/Assessment of nosocomial transmission of tuberculosis in a psychiatric hospital using a whole blood interferon-gamma assay

We conducted a contact investigation in a psychiatric hospital to evaluate the nosocomial transmission of tuberculosis (TB). Contacts included hospital healthcare workers (HCWs) and inpatients who had been exposed to an index case of pulmonary TB. Contacts were evaluated for *Mycobacterium tuberculosis* infection with standard screening methods as well as the QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) test. A tuberculin skin test (TST) was administered to 3 individuals who

were under 30 years old, and all tests were negative. Chest X-ray examination was performed for all 46 contacts (9 HCWs and 37 patients). Five had abnormal chest X-ray results that were not compatible with TB, and 41 had normal chest X-rays. As regards the QFT-G test, 23 of the 46 (50%) contacts, 1 HCW (an 81-year-old male) and 22 patients, were positive. The results suggest that there was significant nosocomial transmission of TB infection among inpatients in this psychiatric hospital. Moreover, these findings indicate that the use of chest X-ray and TST, i.e., conventional methods of detection will leave TB infection undetected in many individuals. Thus, introduction of screening for TB infection using the QFT-G test in long-term care facilities such as psychiatric hospitals may enable the detection and treatment of individuals with latent TB in whom the infection would otherwise be missed by other conventional screening methods. [Harada N, Higuchi K, Mori T]

(10) 集団感染が懸念された大学での薬剤耐性結核事例におけるクオンティフェロン®TB-2G の有用性／Usefulness of QuantiFERONTB-2G in a suspected case of drug resistant tuberculosis outbreak in a university

【目的】結核接触者健診における感染診断および化学予防対象者選定を目的とし、全血インターフェロン $\gamma$ （以下 IFN- $\gamma$ ）応答検査クオンティフェロン®TB-2G（以下 QFT）を行いその有用性を検討した。

【対象と方法】某大学の2年生進級時の定期健診を契機とし喀痰塗抹ガフキー6号、咳の期間8ヶ月、感染危険度指数48の最重要にランクされる薬剤耐性結核患者が発見された。本事例において、従来のツベルクリン反応(ツ反)検査で集団感染が懸念されたためQFT検査を実施し、化学予防対象者決定と接触者健診の範囲選定に応用した。

【結果】第1回目のツ反検査では発赤径が30mm以上の者は57名おり、従来のツ反結果からはこの57名が化学予防対象となり、集団感染の定義に該当し、非濃厚接触者にも接触者健診の輪を拡大する必要があった。しかし、2回にわたるQFT検査における陽性者は5名(ツ反30mm以上3名、30mm未満2名)であり、この5名を化学予防対象者とした。この結果、集団感染を否定でき、接触者健診の拡大を中止した。なお結核発病者はいなかった。

【結語】QFT検査は接触者健診における化学予防対象者決定と健診対象範囲選定に有用であることが示された。[増田宗義、原田登之、宍戸眞司、樋口一恵、森 亨]

(11) 小児における潜在性結核感染症治療のクオンティフェロン®TB-2G 応答に及ぼす影響／Effects of prophylaxis on QuantiFERON TB-2G responses among children

【目的】潜在性結核感染症治療がクオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査に及ぼす影響を検討した。

【方法】中学校における接触者健診に QFT-2G 検査を行い、陽性未発病者と判定保留者に潜在性結核感染症治療を指示し、治療終了後2度のQFT-2G検査を実施し各時点の反応値を比較した。

【結果】治療終了者41人が、終了約1カ月後にQFT-2Gを受けた結果、治療前陽性の28人は治療終了1カ月以内に19人が陽性、6人が判定保留、3人が陰性となり、治療前判定保留の13人は、同様に1人が陽性、5人が判定保留、7人が陰性となった。QFT-2G検査の反応値は、治療前後で統計的に有意の低下が見られた(対応のある比較のt検定; ESAT-6:  $p=0.020$ 、CFP-10:  $p=0.005$ )。一方、治療終了約8から11カ月後に行ったQFT-2G検査では、全体的な反応値の低下傾向は見られなかった。

【考察】潜在性結核感染症治療に伴いQFT-2G反応値は開始時と終了の間では低下が認められたが、この集団のように定期的に服薬を完了したにも関わらずQFT-2Gが陰性化する者の割合は小さい。したがってQFT-2G検査の陰性化を潜在性結核感染症治療成功のモニターとして用いるのは適切でないと考えられる。[樋口一恵、岡田賢司、原田登之、森 亨]

(12) 2種類の結核感染診断法の比較／Comparison of performance in two diagnostic methods for tuberculosis infection

Performance of two diagnoses, T-SPOT.TB (T-SPOT) and QuantiFERON-TB Gold (QFT-G), was compared in Japanese subjects. Forty-seven confirmed tuberculosis patients and eighty-four healthy subjects were recruited. All samples were assessed for both T-SPOT and QFT-G, and the sensitivities and the specificities were compared between two methods. The sensitivity was 100% for T-SPOT, and 87.2% for QFT-G. The specificity was 83.3 and 98.8%, respectively. The overall agreement of two

tests was substantially high (Kappa coefficient = 0.671). The sensitivity of T-SPOT appeared to be higher than that of QFT-G, whereas the specificity of T-SPOT was significantly lower than that of QFT-G. The difference in the performance between T-SPOT and QFT-G and biological relevance of each system in diagnosing *M. tuberculosis* infection should be further explored. [Higuchi K, Kawabe Y, Mitarai S, Yoshiyama T, Harada N, Mori T]

### 細菌検査科

1. 薬剤耐性結核菌全国調査 / Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: A nationwide survey, 2002

[Objective] To determine the prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in Japan

[Design] A total of 3,122 *M. tuberculosis* strains were collected from different patients who were admitted to the 99 participating hospitals between June and November in 2002. The proportion method was employed to perform drug susceptibility testing for four first-line anti-tuberculosis drugs, i.e., isoniazid (INH), rifampicin (RIF), streptomycin (STR) and ethambutol (EMB).

[Results] Any resistance was observed in new cases as follows; 2.8% to INH, 1.0% to RIF, 7.0% to STR, and 0.9% to EMB, respectively. Similarly, any resistance in previously treated cases was 18.9% to INH, 11.0% to RIF, 14.4% to SM, and 8.4% to EMB, respectively. There was a significant difference in the prevalence of resistance between new cases and previously treated cases for each of the drugs. The prevalence of the drug resistance was shown to have decreased since the survey in 1997, except for the case of EMB.

[Conclusion] This study showed a clear decrease in the prevalence of initial and acquired drug resistance to major anti-tuberculosis drugs in Japan between 1997 and 2002, except for multi-drug resistance. Further effort for the quality DOTS in Japan's setting should be continued.

細菌検査科は、結核療法研究協議会（療研）と合同で第13回（2002年）及び第14回の薬剤耐性結核菌全国調査を実施している。第13回には全国から3,122株の結核菌を収集し、イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシン、エタンブトールの各薬剤に対する未治療・既治療耐性率を明らかにした。

また多剤耐性結核菌が未治療患者で0.7%、既治療患者で9.8%であることを報告した。さらに超多剤耐性結核菌の存在が全体の0.5%であることも明らかとした。多剤耐性結核菌株を対象としてリファブチンの効果についても評価を行い、99% MICによる判定では、リファンピシン耐性菌の27.7%で感受性であることを示した。これは、多剤耐性結核菌におけるリファブチン利用の可能性を示している。また、*rpoB* 変異との関連を解析したところ、Codon 516の変異によるRFP耐性にはRBTが有意に感受性であり、遺伝子診断の有用性が示された。

第14回（2007年）調査では、全国から3,408株の抗酸菌を収集して薬剤感受性検査を実施している。2008年1月29日現在、抗酸菌3,408株中1,309株（38.4%）薬剤感受性検査を終了しており、イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシン、エタンブトールの各薬剤に対する耐性は3.2%、0.8%、6.5%、0.8%となっている。[大友幸二、山田博之、水野和重、御手洗聡]

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

検査センターあるいは病院検査室における結核菌薬剤感受性検査の最低限の質を保証するため、パネルテスト方式による外部精度評価を毎年実施している。2006年は99施設、2007年は101施設、2008年は84施設に対して実施した。2008年のパネルテストでは、全ての薬剤について一致率が90%以上であった施設数は64施設（76.2%）であった。イソニアジドとリファンピシンの感度・特異度は平均95%を超えており、また一致率も全ての薬剤で平均90%を超えていた。総合的には十分な精度と考えられたが、やはりいくつかの施設で精度が不十分な場合があり、パネルテストの結果による改善活動が行われることが期待された。同期間において、複数年のパネルテスト結果を解析して日本における適切な精度基準を算定し、暫定的に10株以上20株以下の結核菌を用いて全ての薬剤で一致率90%以上であることを基準として設定した。[山田博之、水野和重、近松絹代、御手洗聡]

3. 電子顕微鏡による結核菌形態研究 / Novel freeze-substitution electron microscopy provides new aspects of virulent *Mycobacterium tuberculosis* with

visualization of the outer membrane and satisfying biosafety requirements

**Abstract** Transmission electron microscopy (TEM) of virulent bacteria is usually performed following chemical fixation (CF) with aldehyde fixatives such as glutaraldehyde because of the biosafety problem. However, CF may alter sample ultrastructure. In this study, we used a rapid-freeze substitution (RFS) sandwich method without pre-embedding in agar. TEM images obtained using this method were completely different from those of conventional chemically fixed samples; the bacilli cytoplasm of the RFS preparations was filled evenly with numerous ribosomes, and there was no positional variation of electron density that was obvious in those obtained with CF samples. The sandwich method is suitable for microbiological materials without expensive devices and can be easily performed in a biosafety cabinet. In future, this method coupled with novel labeling techniques may help localize structural and functional molecules throughout a bacterial cell.

従来の方法と比較して微細形態の保存がすぐれているといわれる急速凍結法により処理した菌体を透過型電子顕微鏡で観察を行い、これまでとは異なる形態の所見を得ている。従来のグルタルアルデヒドと四酸化オスmiumによる化学固定で得られる結核菌の電顕像では、細胞膜直下に電子密度の高い極めて微細な網状構造があり、中心付近は低電子密度のより粗い繊維状構造を呈し、直径 20~30nm の電子密度が高い顆粒と管状構造物が観察された。一方、急速凍結標本では、概して菌体内の電子密度は一樣で、直径 10nm の顆粒が多数存在し、DNA と思われる明瞭な繊維状構造が凝集あるいは分散した状態で観察された。[山田博之、水野和重、近松絹代、御手洗聡]

#### 4. 発光ダイオード (LED) を用いた蛍光顕微鏡の評価 / Clinical Evaluation of Acid-fast Smear Examination with Light Emitting Diode Fluorescent Microscopy

[Objective] Fluorescent smear microscopy is one of the recommended methods to detect highly infective tuberculosis (TB) patients. Recently, fluorescent microscopy using a light emitting diode (LED) as a light source has been developed and introduced. The objective of this study is to evaluate the efficiency of LED

fluorescent microscopy.

[Method] The clinical specimens were collected from TB suspects and follow-up patients of mycobacteriosis in double-barred cross hospital through Sept. to Oct. in 2008. The specimens were subjected to the ordinary decontamination/concentration process, and the sediments were smeared and stained with auramine O. The slides were examined using an ordinary mercury vapour lamp and a LED fluorescent microscope by at least two laboratory technologists independently. If there was a discrepancy between the first and second reader, the third reader (umpire) judged the result. The treated specimens were also cultured using BACTEC MGIT or 2% Kudoh medium. The smear and culture results were compared with the results of LED fluorescent microscopy.

[Results] A total of 1,324 specimens, including 1,192 sputa and 23 pleurisy, were collected from TB suspects and patients. The overall agreement, smear positive versus smear negative, occurred in 1,300 of 1,324 specimens (98.2%). Among the mutually positive readings, the agreement on grading was 256 out of 334 (76.6%), and disagreement beyond two grades was only observed in 3 specimens. The smear positive/culture positive rates were not statistically different between two smear methods.

[Discussion] The overall efficiency of LED fluorescent microscopy was similar to that of ordinary fluorescent microscopy with a mercury vapour lamp. The LED costs less than mercury vapour lamp, and has a usable life of more than 40,000h. It does not require either a dark room for observation, or a long waiting time for stabilization. It was expected that the LED fluorescent microscopy would be utilized widely for the efficient detection of acid-fast bacilli in clinical practices.

LED 蛍光顕微鏡と従来の蛍光顕微鏡について、臨床検体用いて比較評価した。塗抹標本は、集菌法で作成した。複十字病院で蛍光染色した塗抹標本を従来の蛍光顕微鏡と LED 蛍光顕微鏡を用いて観察した。従来の蛍光顕微鏡による結果を標準とした場合、感度 95.7%、特異度 98.9%、一致率 98.0%となった。LED 蛍光顕微鏡は暗室を必要とせず、普通の実験室で使用できる。また、通常の光学顕微鏡に追加モジュールを付けて使用するため、初期投資が少なく、光源寿命が長く低コストである。これらの点から、



LED 蛍光顕微鏡は従来法に代用しうる方法と考えられた。[水野和重、近松絹代、山田博之、御手洗聡]

#### 5. 結核菌検査を中心とする診断分野での協力の方向性の研究／International cooperation in the area of laboratory diagnosis of tuberculosis

MTBDR plus kit was evaluated for its sensitivity and specificity using *M. tuberculosis* strains isolated in Mongolia. It showed satisfactory efficiency to the tested samples, and indicated its usefulness for the rapid diagnosis of MDR-TB case. Any technical problem was not observed during experiment basically, except for some inconvenience about equipments. The kit can be introduced to the NTRL in Mongolia.

結核菌検査の精度評価と迅速診断に関する技術の移転の可能性と実践性、有用性を評価することを目的とし、モンゴル及びガーナ共和国で研究を実施した。モンゴルでは NRL のスタッフに遺伝子検査技術の移転を実施し、実際の臨床分離株について薬剤感受性検査結果と遺伝子検査結果の比較を実施する。ガーナでは人工痰作成技術を移転し、NRL 及び一部の培養検査実施施設に対して人工痰による喀痰塗抹検査外部精度評価を実施した。

イソニアジドとリファンピシンの両方の耐性遺伝子変異を検出しうる GenoType MTBDR plus キットを使用した。比率法による薬剤感受性検査との比較では、GenoType MTBDR plus キットによるイソニアジドの感度は 91.7%、特異度は 91.5%であった。同様にリファンピシンについては感度は 97.8%、特異度は 100%であった。

ガーナ野口記念医学研究所で人工痰の作製技術移転について基本的な合意を得、研究プロトコルを作成した。また、人工痰の塗抹標本を野口研に持参し、野口研の抗酸菌染色用試薬を用いて染色し、野口研の研究者を対象としたパネルテストにより染色に問題がないことを確認した。野口研で塗抹検査外部精度評価研修参加者を対象として、15名での予備的評価を実施したところ、平均得点は 60.8 点 (0-90) であった。[御手洗聡、角 泰人、山田博之、水野和重、近松絹代]

#### 6. 西アフリカ地域の研究拠点を核とした感染症研究の戦略的展開／International cooperative research in Noguchi Memorial Institute for Medical Research

西アフリカ地域における結核菌の耐性機序、感染

経路などを解明することを目的とし、ガーナ共和国野口記念医学研究所（野口研）細菌学部門との共同研究により、主にガーナで分離された結核菌を対象として、その抗結核薬耐性および遺伝子型の解析を実施している。

野口研との間で研究に関する覚書を締結し、平成 20 年 8 月より常駐研究員を野口研に派遣し、薬剤感受性検査に関する技術（比率法、MIC 測定等）の現地での実践と初期評価を実施している。また、multiplex PCR による *M. tuberculosis* complex の菌種細分技術と、分子疫学解析技術（VNTR）のセットアップを実施した。薬剤感受性検査の対象となる検体を収集するため、ガーナにおける結核診療の中心的存在である Korle-Bu Teaching Hospital と共同で、主に再治療の結核患者の喀痰の収集を開始した。[加藤朋子、御手洗聡、山田博之、水野和重、近松絹代]

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

細菌検査科では、結核菌に関する病原体サーベイランスや研究試料の蓄積を目的として、2008 年度より結核菌検査・保管施設の運用を行っている。閉鎖された結核専門病院から多剤耐性結核菌 200 株を譲渡されており、さらに検査センターにて全国から収集分離同定された結核菌約 1,000 株も受領している。今後分子疫学的解析や、病原性の研究を予定している。[近松絹代、水野和重、山田博之、御手洗聡]

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

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

### 病理検査科

#### 1. 雄生殖器官分化におよぼす胎児へのディーゼル排ガス暴露の影響におけるマウス種の違い／Mice strain differences in effects of fetal exposure to diesel exhaust gas on male gonadal differentiation

We have shown that in ICR pregnant mice exposed to diesel exhaust (DE), mRNA expression of müllerian inhibiting substance (MIS) and a steroid hormone transcription factor (Ad4BP/SF-1), which are essential in

male gonadal differentiation, decreases in a DE concentration-dependent manner. To further investigate whether these effects differ among strains, we conducted the present study in 3 different strains: ICR mice, ddY mice, and C57BL/6J mice. The response to DE exposure differed among the 3 strains. In C57BL/6J male fetuses, only MIS mRNA expression significantly decreased, and in ddY male fetuses, there was no change in either MIS or Ad4BP/SF-1 mRNA expression. Although there was no definite correlation between mouse strain characteristics and differences in the effects of DE, our findings suggest strain-related variations in DE sensitivity with respect to gene expression regulating male gonadal differentiation. [Yoshida S, Yoshida M, Sugawara I, Takeda K]

2. Ag85A をコードする DNC ワクチンと、結核菌感染モルモットに対するリコンビナント(Ag85A)BCG と Ag85A ペプチドによる追加免疫の防御の有効性の比較／Protective efficacy of recombinant (Ag85A) BCG Tokyo with Ag85A peptide boosting against *M. tuberculosis*-infected guinea pigs in comparison with that of DNA vaccine encoding Ag85A

A recombinant form of BCG Tokyo with an Ag85A gene insert was administered once subcutaneously to guinea pigs and its protective efficacy was compared with that of a DNA vaccine encoding Ag85A from *Mycobacterium tuberculosis* administered twice to guinea pigs by epidermal gene gun bombardment. Vaccination with either the recombinant BCG Tokyo or Ag85A DNA significantly reduced the severity of pulmonary pathology and the number of pulmonary and splenic colony-forming units (cfu) ( $p < 0.001$ ). The recombinant BCG Tokyo was better than Ag85A DNA in terms of protective efficacy against *M. tuberculosis*. When immunogenic synthetic Ag85A peptide was further used as a booster together with recombinant BCG Tokyo (Ag85A) or Ag85A DNA, lung pathology was improved significantly and the number of pulmonary CFU was reduced significantly. Neither recombinant BCG Tokyo, Ag85A DNA, nor the parental BCG Tokyo protected the guinea pigs from hematogenous spread of tubercle bacilli to the spleen because splenic granulomas without central necrosis were recognized. The spleen tissues from guinea pigs vaccinated with recombinant

BCG Tokyo or Ag85A DNA expressed IFN-gamma and IL-2 mRNA at significantly high levels ( $p < 0.001$ ) as evaluated by reverse transcription polymerase chain reaction. It is concluded that peptide boosting is important for the induction of higher protective efficacy by recombinant BCG Tokyo or a tuberculosis DNA vaccine and both recombinant BCG Tokyo (Ag85A) and Ag85A DNA vaccine induce Th2 cytokine mRNA expression significantly. [Sugawara I, Udagawa T, Taniyama T]

3. フォトンイメージャーによる肺肉芽腫の画像化／Pulmonary granuloma imaging by a photon imager

To clarify the location of pulmonary granulomas in vivo, we prepared a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv mutant in which the gene for a green fluorescent protein (GFP) (GFP-H37Rv) was introduced. Five weeks after aerosol infection with GFP-H37Rv, the infected lungs from guinea pigs and mice were subjected to imaging using a photon imager. Pulmonary granulomas more than 1 mm in diameter were localized clearly by the photon imager. Therefore, if a method for binding a dye (GFP, fluorescein isothiocyanate [FITC], etc.) specifically to *M. tuberculosis* can be developed, it will be possible to visualize granulomas using a photon imager. [Sugawara I, Mizuno S, Tatsumi T, Taniyama T]

4. BCG ワクチン接種による低カゼイン食モルモットにおける結核菌感染に対する抵抗性増強／BCG vaccination enhances resistance to *M. tuberculosis* infection in guinea pigs fed a low casein diet

In order to examine the relationship between malnutrition and tuberculosis development in vivo, a malnourished guinea pig model fed with a low casein (5%) diet was developed. After being fed with the low casein diet, the guinea pigs were infected with *Mycobacterium (M.) tuberculosis* Kurono strain by aerosol infection, and seven weeks later were subjected to histopathologic examination, colony-forming unit (CFU) assay, fluorescence-activated cell sorter (FACS) analysis and real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for interferon (IFN)-gamma, tumor necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-12 and inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA. Another group of guinea pigs were vaccinated

subcutaneously with 10(6) CFU BCG Tokyo for three weeks and then similarly infected by aerosol. Eighty-eight% (7/8) of the malnourished guinea pigs succumbed to mycobacterial infection within 85 days after infection, while the malnourished guinea pigs vaccinated with BCG Tokyo survived. CFU assay showed that lung and splenic CFUs were higher in the low casein diet-fed groups than in the control diet (20% casein)-fed groups, although both groups had significantly lower CFUs after vaccination with BCG Tokyo ( $p < 0.01$ ). Examination of lung histopathology revealed that pulmonary granulomas were large and disorganized in the groups fed the low casein diet. The number of visible lesions on the surfaces of the fixed lungs in guinea pigs fed control diet+BCG and low casein diet+BCG was low significantly. Pan T Mac antigen-positive cells were also recognized in the infected lung tissues of low casein-fed guinea pigs and Pan T-, CD4- and Mac antigen-positive cells increased after vaccination with BCG Tokyo. Expression of IFN-gamma, TNF-alpha, IL-12 and iNOS mRNA was also recognized in the infected lung tissues of low casein-fed guinea pigs and IFN-gamma and TNF-alpha mRNA expression was enhanced with BCG vaccination. These results indicate that malnutrition exacerbates mycobacterial infection and that malnourished infected hosts may be protected by BCG vaccination. [Sugawara I, Yamada H, Mizuno S]

5. 畜殺されたブタにおける全身性 *Mycobacterium avium* complex 感染の病理学的分類／Histological classification of systemic *Mycobacterium avium* complex infections in slaughtered domestic pigs

The aim of this study was to classify the histopathological features of pigs infected with *Mycobacterium avium* complex (MAC). We used slaughtered pig organs systemically infected with MAC. The results showed granulomatous lesions which were observed predominantly in the digestive organs and regional lymph nodes rather than respiratory organs. The histological picture showed a wide range of granulomatous stages from exudative to fibrotic reactions to the MAC infection. Eosinophils and giant cells were characteristically observed in the exudative reactions. The histopathological type in primary focus

tended to be maintained in the respective organs. Most strains with the same genotype showed pathogenicity for guinea pigs irrespective of the type of granuloma. Although these findings suggest that different stages of a granulomatous lesion originating from the same causative agent might influence histological patterns, other possibilities such as the hereditary background of the host, or the effects of viral infections should be considered. [Hibiya K, Kazumi Y, Sugawara I, Fujita J]

6. リコンビナント BCG(Ag85A)は結核菌 H37Rv 感染したカニクイザルを防御する／Recombinant BCG Tokyo (Ag85A) protects cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) infected with H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*

One tuberculosis vaccine candidate that has shown a promising degree of protective efficacy in guinea pigs is recombinant BCG Tokyo (Ag85A) (rBCG-Ag85A[Tokyo]). As a next step, cynomolgus monkeys were utilized because they are susceptible to *Mycobacterium tuberculosis* and develop a continuous course of infection that resembles that in humans both clinically and pathologically. The recombinant BCG vaccine was administered once intradermally in the back skin to three groups of cynomolgus monkeys, and its protective efficacy was compared for 4 months with that of its parental BCG Tokyo strain. Vaccination of the monkeys with the rBCG-Ag85A[Tokyo] resulted in a reduction of tubercle bacilli CFU ( $p < 0.01$ ) and lung pathology in animals challenged intratracheally with 3000 CFU H37Rv *M. tuberculosis*. Vaccination prevented an increase in the old tuberculin test after challenge with *M. tuberculosis* and reaction of *M. tuberculosis*-derived antigen. Thus, it was shown in monkeys that rBCG-Ag85A[Tokyo] induced higher protective efficacy than BCG Tokyo. This warrants further clinical evaluation. [Sugawara I, Li Z, Sun L, Udagawa T, Taniyama T]

7. 変性下 HPLC と DNA 塩基配列解読を用いた *gyrA* 変異解析による中国の臨床分離株におけるオフロキサシン耐性の出現／Emergence of ofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China as determined by *gyrA* mutation analysis using denaturing HPLC and DNA sequencing

A high rate of double point mutations in *gyrA* (56% of 87 ofloxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates) indicates the emergence of fluoroquinolone resistance. This is the first report to describe denaturing high-pressure liquid chromatography analysis of mutations in *gyrA* of *M. tuberculosis* in a large number of clinical isolates. [Shi R, Zhang J, Li C, Kazumi Y, Sugawara I]

8. 中国の臨床分離株における *embB* 変異とエタンブトール最小発育阻止濃度との非相関性 / Lack of correlation between *embB* mutation and ethambutol minimal inhibitory concentration in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China

Seventy-four *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China were subjected to drug susceptibility testing using ethambutol, isoniazid, rifampin, and ofloxacin. The results revealed that the presence of *embB* mutations did not correlate with ethambutol resistance but was associated with multiple-drug resistance, especially resistance to both ethambutol and rifampin. [Shi R, Zhang J, Otomo K, Zhang G, Sugawara I]

9. レチノイン酸療法は、結核菌感染ラットにおいてリンパ球とマクロファージ数およびサイトカイン発現を変化させることにより結核の重篤さを緩和させる / Retinoic acid therapy attenuates the severity of tuberculosis while altering lymphocyte and macrophage numbers and cytokine expression in rats infected with *M. tuberculosis*

Because retinoic acid (RA) exerts a stimulatory effect on macrophages and tubercle bacilli target alveolar macrophages, the therapeutic potential of RA was examined in rats with tuberculosis. In the main study, 15 rats were randomized to treatment with oil (control) or RA, 100 microg/100 g body weight per dose, given 3 times weekly for 3 and 5 wk after infection with *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv. There was a significant difference in the severity of tuberculosis histopathology between control and RA-treated rats, and oral administration of RA decreased the number of colony-forming units (CFU) in both lung and spleen at 3 and 5 wk after H37Rv infection ( $P < 0.005$ ). CD4-positive and CD8-positive T cells, natural killer cells, and CD163-positive macrophages increased ( $P <$

0.05) in the infected lung tissues of RA-treated rats. Expression of IFN-gamma and inducible nitric oxide synthetase messenger RNA (mRNA) was higher in the infected lung tissues of RA-treated rats than in control rats. Alveolar macrophages from rats treated in vivo with RA and infected in vitro with *M. tuberculosis* showed significantly higher expression of TNF-alpha and IL-1beta mRNA than macrophages in control rats. To our knowledge, this is the first reported study to demonstrate that orally administered RA significantly inhibits the in vivo growth of *M. tuberculosis* and the development of tuberculosis. [Yamada H, Mizuno S, Sugawara I]

10. 抗結核薬と耐性機構の概要 / Overview of anti-tuberculosis drugs and their resistance mechanisms

One-third of the world's population is infected with *Mycobacterium (M.) tuberculosis*. Tuberculosis continues to be the most common infectious cause of death and still has a serious impact, medically, socially and financially. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), caused by tubercle bacilli that are resistant to at least isoniazid and rifampin, is among the most worrisome elements of the pandemic of antibiotic resistance because TB patients for whom treatment has failed have a high risk of death. Drugs used to treat tuberculosis are classified into first-line and second-line agents. First-line essential anti-tuberculosis agents are the most effective, and are a necessary component of any short-course therapeutic regimen. The drugs in this category are isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide and streptomycin. Second-line anti-tuberculosis drugs are clinically much less effective than first-line agents and elicit severe reactions much more frequently. These drugs include para-aminosalicylic acid (PAS), ethionamide, cycloserine, amikacin and capreomycin. New drugs, which are yet to be assigned to the above categories, include rifapentine, levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin. Recently there has been much development in the molecular pharmacology of anti-tuberculosis drugs. This review summarizes information for isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide, and fluoroquinolones, and describes their resistance mechanisms. [Shi R, Itagaki N, Sugawara I]

11. Nrf2 の欠落は、マウスにおける低濃度ディーゼル排ガス粒子により誘導される気道炎症反応に対する感受性を増幅させる / Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to airway inflammatory responses induced by low-dose diesel exhaust particles in mice

To test our hypothesis that diesel exhaust particle (DEP)-induced oxidative stress and host antioxidant responses play a key role in the development of DEP-induced airway inflammatory diseases, C57BL/6 nuclear erythroid 2 P45-related factor 2 (Nrf2) knockout (Nrf2<sup>-/-</sup>) and wild-type mice were exposed to low-dose DEP for 7 h/day, 5 days/week, for 8 weeks. Nrf2<sup>-/-</sup> mice exposed to low-dose DEP showed significantly increased airway hyperresponsiveness and counts of lymphocytes and eosinophils, together with increased concentrations of IL-12 and IL-13, and thymus and activation-regulated chemokine (TARC), in BAL fluid than wild-type mice. In contrast, expression of antioxidant enzyme genes was significantly higher in wild-type mice than in Nrf2<sup>-/-</sup> mice. We have first demonstrated that disruption of Nrf2 enhances susceptibility to airway inflammatory responses induced by inhalation of low-dose DEP in mice. These results strongly suggest that DEP-induced oxidative stress and host antioxidant responses play some role in the development of DEP-induced airway inflammation. [Li Y, Takizawa H, Azuma A, Kohyama T, Yamauchi Y, Takahashi S, Yamamoto M, Kawada T, Kudoh S, Sugawara I]

12. 結核菌 H37Rv 気管内感染したアカゲザルにおけるリコンビナント BCG(Ag85A)の防御効果 / Protective efficacy of recombinant BCG Tokyo (Ag85A) in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) infected intratracheally with H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*

We have reported previously that recombinant BCG Tokyo (Ag85A) (rBCG-Ag85A[Tokyo]) shows promise as a tuberculosis vaccine, demonstrating protective efficacy in cynomolgus monkeys. As a next step, rhesus monkeys were utilized because they are also susceptible to *Mycobacterium tuberculosis* and show a continuous course of infection resembling human tuberculosis. The recombinant BCG vaccine (5x10<sup>5</sup> CFU per monkey) was administered once intradermally into the back skin

to three groups of rhesus monkeys, and its protective efficacy was compared for 4 months with that of its parental BCG Tokyo strain. Eight week vaccination of the monkeys with rBCG-Ag85A[Tokyo] resulted in a reduction of tubercle bacilli CFU (p<0.01) and lung pathology in animals infected intratracheally with 3000 CFU H37Rv *M. tuberculosis*. Vaccination prevented an increase in the old tuberculin test after challenge with *M. tuberculosis* and reaction of *M. tuberculosis*-derived antigen. Thus, it was shown that even in rhesus monkeys rBCG-Ag85A[Tokyo] induced higher protective efficacy than BCG Tokyo. [Sugawara I, Sun L, Mizuno S, Taniyama T]

13. 結核感染に対する一型糖尿病ラットの高感受性 / Higher susceptibility of type 1 diabetic rats to *Mycobacterium tuberculosis* infection

An association between diabetes mellitus and tuberculosis has been implicated for a long time. We have previously reported that Goto Kakizaki type 2 diabetic rats are highly susceptible to *Mycobacterium (M.) tuberculosis* infection. As a next step, we attempted to clarify whether type 1 diabetic rats are more susceptible to *M. tuberculosis* than non-diabetic wild-type (WT) rats. Here, we used the Komeda diabetes-prone (KDP) rat, as a model of type 1 diabetes mellitus. The infected KDP rats developed large granulomas without central necrosis in their lungs, liver or spleen. This was consistent with a significant increase in the number of colony-forming units (cfu) of *M. tuberculosis* in the lungs and spleen (p<0.01). Insulin treatment resulted in significant reduction of tubercle bacilli in the infected KDP rats (p<0.01). Pulmonary levels of interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta mRNAs were higher in the infected diabetic rats than in WT rats. Alveolar macrophages from KDP rats were not fully activated by *M. tuberculosis* infection because the macrophages did not secrete nitric oxide (NO) that can kill *M. tuberculosis* (p<0.01), but no significant difference in phagocytosis of tubercle bacilli by alveolar macrophages was observed between KDP and WT rats. Taken together, our findings indicate that type 1 diabetic rats are more susceptible to *M. tuberculosis* than WT rats. [Sugawara I, Mizuno S]

## 結核菌情報科

1. 反復配列多型 (VNTR) を用いた結核菌の型別  
(1) 反復配列多型を利用した結核菌の迅速遺伝子型別法の標準化/Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*

全国から集めた 325 株の結核菌について IS6110 RFLP、スポリゴタイピングおよび Variable numbers of tandem repeats (VNTR) 分析 (35 loci) を行い、各分析法 VNTR 分析における各ローカスの識別能を評価した。4 箇所(VNTR 2163a、3232、3820 および 4120)を除き、*h* 値の上位 12 箇所(VNTR 0424、0960、1955、2074、2163b、2372、2996、3155、3192、3336、4052 および 4156) を分析すると、識別能は IS6110 RFLP 分析より優れていた。この VNTR システムを JATA (12)-VNTR 分析法と名付け、次にヨーロッパ諸国で採用されている Supply (15)-VNTR 分析法と識別能を比較したところ、JATA (12)-VNTR 分析法は 12 箇所の分析にも関わらず、15 箇所分析する Supply らの VNTR システムより優れた識別能だった。[村瀬良朗、御手洗聡、菅原 勇、前田伸司]

(2) 結核菌型別データベース構築を目指した反復多型標準分析法に関する研究/VNTR genotyping system for the database construction

集団発生事例や地域内分離株の分析の際に生じた問題点を検討し、全国規模の結核菌型別データベース構築のために必要な反復配列多型 (VNTR) 分析技術および方法を開発し、既に報告している。JATA(12)-VNTR 分析法を人口ベースの結核菌型別調査に利用すると、クラスター形成率が IS6110 RFLP 法より高くなり、型別能力が低いことが判明した。そこで、高頻度変化部位を含めた 3-4 loci を加えることにより、集団感染疑い例だけでなく、地域内で発生した結核菌の全数分析調査に利用可能な JATA(12)-VNTR システムの改良を行った。VNTR 法は、2-3 日で結果が得られる方法なので、この結果を利用して結核菌型別データベースの構築を行うと病原性の高い結核菌の広がりや集団感染事例等の早期発見に結び付けることが可能である。[村瀬良朗、前田伸司]

2. 日本の慢性排菌結核患者における MDR-TB と XDR-TB の薬剤感受性試験/Frequency of MDR-TB /XDR-TB strains isolated from chronic pulmonary tuberculosis patients in Japan

平成 12 年度結核緊急実態調査時の慢性排菌患者における MDR-TB と XDR-TB の頻度を調べるため平成 12 年度 (2000 年) 結核緊急実態調査時の慢性排菌者 1,234 例における結核菌 434 株を用いて薬剤感受性試験 を行い、MDR-TB と XDR-TB を決定した。薬剤感受性試験が実施された 434 株のうち INH と RFP に耐性で MDR-TB と判定された株は 321 株 (74.0%)、そのうちの 180 株 (56.1%) がレボフロキサシン耐性、且つ、カナマイシンあるいはアミカシンのどちらか (又は両方) に耐性の XDR-TB であった。MDR-TB 321 名のうち、初回登録患者が 165 名、再登録患者は 143 名、不明が 13 名であった。XDR-TB 180 名の内訳は初回登録患者が 95 名、再登録患者は 78 名、不明は 7 名であった。初回登録患者では 1990 年代が MDR-TB 94 名 (57.%) と XDR-TB 49 名 (51.6%) 共に半数以上をしめ、再登録患者では 1960 年代と 70 年代が MDR-TB 62 名 (43.3%) と XDR-TB 43 名 (55.1%) であった。[鹿住祐子、板垣信則、大森正子、和田雅子、星野斉之、御手洗聡、菅原 勇、石川信克、森 亨]

3. 先天性 IL-12/IFN- $\gamma$  経路異常の患者から長期にわたって分離された *Mycobacterium porcinum* の細菌学的性状に関する研究/Microbiological properties of *M. porcinum* isolated from a patient with impairments in IL-12/IFN- $\gamma$  pathway

【目的】IL-12/IFN- $\gamma$  経路に先天性に異常のある患者から長期にわたって分離された *M. porcinum* と類縁菌種の基準株と比較した。患者株は 1996 年から 2007 年の間に 7 回にわたって頸部・腋窩・鼠径部・腕部のリンパ節と腫瘍部分から分離された迅速発育抗酸菌 7 株、内視鏡洗浄液から分離された *M. porcinum*、*M. porcinum* 基準株 ATCC33776、*M. fortuitum* 基準株 ATCC6841 について、従来の同定法による細菌学的性状の比較と薬剤に対する感受性試験を行った。さらに、分離菌 7 株と *M. porcinum* および類縁菌種の基準株 13 株について、*rpoB*、*dnaJ*、*hsp65* 遺伝子の塩基配列の相同性を比較した。

【結果】被検分離菌 7 株の 3 遺伝子の塩基配列はすべて 100%一致し、薬剤感受性にも菌株間に大きな差はみられなかった。しかし、分離の過程において 42°C における菌の発育は陽性から陰性に、コロニーは S 型から R 型へと変化し、発育速度は 3 日から 7 日と遅くなり、マンニト分解能は陽性から陰性になった。[鹿住祐子、前田伸司、宇田川忠、菅原 勇、神谷 齊]

4. 結核菌エネルギー代謝系酵素群に関する研究／  
Identification of new inhibitors for alternative NADH  
dehydrogenase (NDH-II)

非病原性抗酸菌 *M. smegmatis* を結核菌のモデル系として用い、薬剤標的として期待されるエネルギー代謝系酵素群の生化学的解析をおこなった。ヒトが持たない2つの脱水素酵素 (malate:menaquinone oxidoreductase, type II NADH:menaquinone oxidoreductase) に着目し、これらの酵素に対する阻害剤をハイスループットで探索する系を確立した。これまでのスクリーニング結果から、Gramicidin S など、従来よりも低濃度で作用する新規阻害剤を見出した。これらの新規阻害剤の探索を通じ、従来とは異なる作用機序をもつ薬剤の開発が期待される。[茂木立志、松下一信、村瀬良朗、河原賢治、三芳秀人、宇井英明、塩見和朗、大村 智、北 潔]

5. リン脂質合成酵素に関する研究／The properties  
of phosphatidylserine synthetic enzyme in mycobacteria

結核菌のゲノム情報から得られた酵素反応の中でヒトが持たない代謝反応 (酵素) や抗原について、生合成に関与する遺伝子を破壊した変異株を作製し、菌の増殖速度や動物実験で病原性の違いを検討した。リン脂質合成酵素の例では、BCG の野生株、ホスファチジルセリン合成酵素破壊株をマクロファージに感染させ、一定時間後に生存している菌数を測定すると破壊株の CFU は感染してから 5 日後で野生株、補完株に比べて約 1/7 に低下した。膜の組成が変化することによって、マクロファージ内での菌の抵抗性が低下し、CFU が低下したものと考えられる。結核菌が持つ病原性因子を特定できれば、その物質や酵素を標的とした新しい薬剤の開発につながるものと考えられる。[前田伸司、中田 登、藤原永年]

6. アジア地域における結核菌分子疫学的比較研究  
／The comparative study of the molecular epidemiology  
analysis of *Mycobacterium tuberculosis* in the Asian  
region

アジア地域内における人的移動は盛んになると予想されることから韓国結核研究所(KIT)、釜山大学、北京結核胸部腫瘍研究所、Fudan 大学上海医学院と共同研究を行い、IS6110 RFLP 及び VNTR 法による遺伝子型別結果を相互比較した。各国で広がっている結核菌の遺伝的背景を調べると中国国内で広がっている北京型結核菌は約 95% が Modern 型であった。一方、韓国や日本国内で広がっている北京型菌は、70-80% が Ancient 型で、Modern 型の割合が低かった。

このように、同じ北京型結核菌でも国によって広がっている菌の遺伝的背景は異なることが明らかになった。[前田伸司、村瀬良朗、和田崇之、岩本朋忠]

7. *Mycobacterium avium- intracellulare* complex  
(MAC)の糖ペプチド脂質構造と合成遺伝子の解析／  
Structural characterization of a specific glycopeptidolipid  
containing a novel N-acyl-deoxy sugar from  
*Mycobacterium intracellulare* and genetic analysis of its  
glycosylation pathway

血清型 7 型 MAC から相同性検索により糖転移に関与すると推定される GPL 合成遺伝子クラスター領域を含むコスミドクローンを分離し塩基配列分析を行った。1 型 MAC に 7 型 MAC 由来のコスミドクローン No.49 を導入すると 7 型 GPL が発現したことから、この領域には GPL 合成に必須な遺伝子が含まれていることが確認できた。また、この GPL 領域内の *orf1* を 1 型 MAC に導入すると 1 型 GPL にラムノース (Rha) が転移した構造の GPL が、*orf1* と *orf9* を 1 型 MAC に導入すると 1 型 GPL に Rha が 2 個伸長した GPL が合成された。よって、*orf1* は 1 型 GPL の末端 Rha の 3 位に Rha を転移する酵素をコードし、*orf9* は Rha 残基の 3 位にさらに Rha を転移する酵素をコードしていることが明らかになった。[前田伸司、中田 登、藤原永年]

**動物実験科**

本施設内のバイオハザード P3 感染動物実験施設は国内では数少ない貴重な実験設備である。結核の基礎研究分野 (結核感染発病の免疫学的・病理学的機序解明、新抗結核薬、新化学療法、次世代の結核ワクチン、臨床診断ツールの評価・研究・開発) においては、動物実験施設を活用した長期間にわたる多彩な *in vivo* 実験が必要不可欠である。本施設では、必要に応じて質の高い研究業務が遂行できるよう十分な安全性を確保し、研究環境を整え、結核の基礎研究における *in vivo* 動物実験を支援している。[宇田川忠、水野 悟、土井教生]

**レファレンス業務**

1. QFT-2G 検査

2006 年度は 4,868 検体、2007 年度は 6,839 検体、2008 年度は 6,633 検体の検査を行った。

2. QFT-2G 実技講習

2006 年度は 25 施設 28 名、2007 年度は 32 施設 38

名、2008年度は20施設20名の実技研修を行った。  
3. 抗酸菌全般の薬剤感受性検査受託、および抗酸菌同定検査受託

2006年度は抗酸菌検出・同定検査依頼5件、結核菌薬剤感受性検査依頼8件、組織内抗酸菌検出(核酸増幅)14件、薬剤感受性検査外部精度評価(国内)パネルテスト99件、薬剤感受性検査外部精度評価(海外)パネルテスト4件・クロスチェック476株を実施した。2007年度には抗酸菌検出・同定検査依頼15件、結核菌薬剤感受性検査依頼14件、薬剤感受性検査外部精度評価(国内)パネルテスト101件、薬剤感受性検査外部精度評価(海外)パネルテスト1件・クロスチェック104株を実施した。2008年度には抗酸菌検出・同定検査依頼14件、結核菌薬剤感受性検査依頼14件、薬剤感受性検査外部精度評価(国内)パネルテスト84件、薬剤感受性検査外部精度評価(海外)パネルテスト2件を実施した。菌種同定では本邦で初めて分離された *M. seoulense* や *M. shinjukuense* などの希少菌種も同定されており、臨床病態の解析に有用と考えられる。

4. 制限酵素断片長多型 (IS6110 RFLP) 分析を用いた結核菌の型別

一部の自治体を除き全国の保健所や病院等から疫学調査により判明した集団感染や院内感染疑い例において、確認のための結核菌型別をリファレンス業務として受託している。2006年度は168件、2007年度は118件、2008年度は191件の分析を行った。

5. 塩基配列分析による抗酸菌の同定

極東製薬工業株式会社の DNA-DNA hybridization (DDH)キット等で不明菌と判別された菌について、16S rDNA、*rpoB*、*dnaJ* 遺伝子等の塩基配列を解析し、抗酸菌の同定(新種を含む)を行っている。2006年度は28件、2007年度は35件、2008年度は87件の分析を行った。

6. 標準菌株の分与

培養、同定用の標準抗酸菌の分与を行っている。2006年度は18株、2007年度は44株、2008年度は42株の分与を行った。

7. PCR を用いた結核菌と *M. bovis* BCG の鑑別

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

本法を利用すると死菌体からでも2日以内で結果が得られる。

## 国際協力関連業務

結核研究所は世界保健機関の協力施設となっているが、細菌検査科は西太平洋地域における Supra-National Reference Laboratory となっており、このため同地域にある発展途上国、特にフィリピン、カンボジア、モンゴルに対して薬剤感受性検査の外部精度評価を初めとする技術指導を行っている。また西太平洋地域以外でもミャンマーにおける有病率調査やイエメンでの薬剤耐性サーベイの精度保証などを実施している。結核検査室の機能強化は世界保健機関の推奨するところであり、JICA プロジェクトや TBCAP での専門家派遣等にも協力し、当該地域の抗酸菌検査精度向上、検査機能強化に貢献している。

## 研修業務

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

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- (1) Disratthakit A, Doi N : *In vitro* Anti-Mycobacterial Activity of New Generation of Respiratory Quinolone, DC159a. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC Abstract [F1-0491], September 2006.
- (2) Doi N, Disratthakit A, Ogiso S, Uoyama S, Kurosaka Y : *In vivo* Efficacy of DC-159a, a New Generation of Respiratory Quinolone, against Experimental Murine Tuberculosis due to Multi-Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract [F1-0492], September 2006.
- (3) Doi N, Disratthakit A : Characteristic Anti-Mycobacterial Spectra of the Novel Anti-TB Drug



- Candidate OPC-67683 and PA-824 . 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC Late-Breaker Abstract [F1-1377a], September 2006.
- (4) Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T : Screening for Tuberculosis Infection Using Whole-Blood Interferon-gamma and Mantoux Testing Among Japanese Healthcare Workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 ; 27 : 442—448.
- (5) Kaseba-Sata C, Kasolo F, Ichiyama K, Mitarai S, Nishiyama A, Kanayama N, Wakasugi N : Increased Risk of Intrauterine Transmission of HIV-1 Associated With Granulocyte Elastase in Endocervical Mucus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 ; 41 : 249—251.
- (6) Yamada S, Mitarai S, Aguiman L, Matsumoto H, Fujiki A : Preparation of mycobacteria-containing artificial sputum for TB panel testing and microscopy of sputum smears. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 899—905.
- (7) Yoshida S, Yoshida M, Sugawara I, Takeda K : Mice strain differences in effects of fetal exposure to diesel exhaust gas on male gonadal differentiation. *Environ Sci.* 2006 ; 13 : 117-123.
- (8) Sugawara I, Udagawa T, Taniyama T : Protective efficacy of recombinant (Ag85A) BCG Tokyo with Ag85A peptide boosting against *M. tuberculosis*-infected guinea pigs in comparison with that of DNA vaccine encoding Ag85A. *Tuberculosis.* 2006 ; 87 : 94—101.
- (9) Sugawara I, Udagawa T, Kazumi Y : Experimental evidence for dual infection with two genetically distinguishable *M. tuberculosis* strains using a guinea pig model. *Int J Tuberc.* 2006 ; 53 : 84—91.
- (10) Sugawara I, Mizuno S, Tatsumi T, Taniyama T : Imaging of Pulmonary granulomas using a photon imager. *Jpn J Infect Dis.* 2006 ; 59 : 332—333.
- (11) Shi R, Zhang J, Li C, Kazumi Y, Sugawara I : Emergence of ofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China as determined by *gyrA* mutation analysis using denaturing high-pressure liquid chromatography and DNA sequencing. *J Clin Microbiol.* 2006 ; 44 : 4566—4568.
- (12) Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y : Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology.* 2007 ; 12 : 88—92.
- (13) Mori T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K, Shimao T : Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1021—1025.
- (14) Tuberculosis Research Committee (RYOKEN) : Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan : A nationwide surveillance in 2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1129—1135.
- (15) Shishido Y, Mitarai S, Otomo K, Seki M, Sato A, Yano I, Koyama A and Hattori T : Anti-tuberculosis drug susceptibility testing of *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo strain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1334—1338.
- (16) Habeenzu C, Lubasi D, Mitarai S : Tuberculosis and Multi-Drug Resistance in Zambian Prisons 2000—2001. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1216—1220.
- (17) Okada K, Mao TE, Mori T, Miura T, Sugiyama T, Yoshiyama T, Mitarai S, Onozaki I, Harada N, Saint S, Kong KS, Chhour YM : Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. *Epidemiol Infect.* 2007 ; 8 : 1—9.
- (18) AL-Akhali A, Ohkado A, Fujiki A, Mitarai S, Yamada N, Barahim F, Masui T, Otomo K, Yamada H, Seita A, Mori T, Mahyub H, AL-Absi AN : Nationwide survey on the prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in the Republic of Yemen, 2004. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1328—1333.
- (19) Angra P, Becx-Bleumink M, Gilpin C, Joloba M, Jost K, Kam KM, Kim SJ, Lumb R, Mitarai S, Ramsay A, Ridderhof J, Rieder HL, Selvakumar N, van Beers S, van Cleeff M, Van Deun A, Vincent V : Ziehl-Neelsen staining : strong red on weak blue, or weak red under strong blue? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1160—1161.
- (20) Sugawara I, Yamada H, Mizuno S : BCG vaccination enhances resistance to *M. tuberculosis*

- infection in guinea pigs fed a low casein diet. *Tohoku J Exp Med.* 2007 ; 211 : 259–268.
- (21) Ono N, Oshio S, Niwata Y, Yoshida S, Tsukue N, Sugawara I, Takano H, Takeda K : Prenatal exposure to diesel exhaust impairs mouse spermatogenesis. *Inhal Toxicol.* 2007 ; 19 : 275–281.
- (22) Li Y, Kawada T, Matsumoto A, Azuma A, Kudoh S, Takizawa H, Sugawara I : Airway inflammatory responses to oxidative stress induced by low-dose diesel exhaust particle exposure differ between mouse strains. *Exp Lung Res.* 2007 ; 33 : 227–244.
- (23) Sugawara I, Li Z, Sun L, Udagawa T, Taniyama T : Recombinant BCG Tokyo (Ag85A) protects cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) infected with H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis.* 2007 ; 87 : 518–525.
- (24) Shi R, Zhang J, Otomo K, Zhang G, Sugawara I : Lack of correlation between embB mutation and ethambutol minimal inhibitory concentration in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 ; 51 : 4515–4517.
- (25) Yamada H, Mizuno S, Sugawara I : Retinoic acid therapy attenuates the severity of tuberculosis while altering lymphocyte and macrophage numbers and cytokine expression in rats infected with *M. tuberculosis*. *J Nutr.* 2007 ; 137 : 2696–2700.
- (26) Shi R, Itagaki N, Sugawara I : Overview of anti-tuberculosis drugs and their resistance mechanisms. *Curr Reviews Medicinal Chem.* 2007 ; 11 : 1177–1185.
- (27) Fujiwara N, Nakata N, Maeda S, et al. : Structural characterization of a specific glycopeptidolipid containing a novel N-acyl-deoxy sugar from *Mycobacterium intracellulare* serotype 7 and genetic analysis of its glycosylation pathway. *J Bacteriol.* 2007 ; 189 : 1099–1108.
- (28) Wada T, Maeda S, Hase A, Kobayashi K : Evaluation of Variable Numbers of Tandem Repeat as Molecular Epidemiological Markers of *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. *J Med Microbiol.* 2007 ; 56 : 1052–1057.
- (29) Shi R, Zhang J, Kazumi Y, Sugawara I : Detection of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China as determined by denaturing HPLC analysis and DNA sequencing. *Microbes Infect.* 2007 ; 9 : 1538–1544.
- (30) Doi N, Disratthakit A : Characterization of *in vivo* Activity of Novel Anti-TB Drug Candidates OPC-67683 and PA-824 in Murine TB Models. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC Abstract [B-875], October 2008.
- (31) Takenaga M, Ohta Y, Tokura Y, Hamaguchi A, Igarashi R, Disratthakit A, Doi N : Lipid Microsphere Formulation Containing Rifampicin Targets Alveolar Macrophages. *Drug Delivery,* 2008 ; 15 : 169–175.
- (32) Nishimura T, Hasegawa N, Mori M, Takebayashi T, Harada N, Higuchi K, Tasaka S, Ishizaka A : Accuracy of an interferon- $\gamma$  release assay to detect active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Int J Tuber Lung Dis.* 2008 ; 12 : 269–274.
- (33) Higuchi K, Harada N, Mori T : Effect of Isoniazid Chemotherapy for Latent Tuberculosis on Whole Blood Interferon- $\gamma$  Responses. *Respirology.* 2008 ; 13 : 468–472.
- (34) Higuchi K, Harada N, Fukazawa K, Mori T : Relationship between whole blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis.* 2008 ; 88 : 244–248.
- (35) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Fujita A, Sasaki Y, Horiba M, Mitarai S, Yonemaru M, Ogata H, Ariga H, Kurashima A, Wada A, Takamori M, Yamagishi F, Suzuki K, Mori T, Ishikawa N : Comparison of two whole blood interferon- $\gamma$  assays in tuberculosis patients and healthy controls. *J Infection.* 2008 ; 56 : 348–353.
- (36) Harada N, Higuchi K, Mori T : Assessment of nosocomial transmission of tuberculosis in a psychiatric hospital using QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold. *Jpn J Infect Dis.* 2008 ; 61 : 415–418.
- (37) Abe C, Kobayashi I, Mitarai S, Wada M, Kawabe Y, Takashima T, Suzuki K, Sng LH, Wang S, Htay HH, Ogata H : Biological and molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates with low-level resistance to isoniazid in Japan. *J Clin Microbiol.* 2008 ; 46 : 2263–2268.

- (38) Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, Chuchotaworn C, Moolphate S, Sakornjun W, Gorowara M, Yamada N, Yanai H, Mitarai S, Ishikawa N, Cooper DA, Phanuphak P, Burger D, Ruxrungtham K. : Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine : 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther.* 2008 ; 13 : 529–536.
- (39) Hibiya K, Kazumi Y, Sugawara I, Fujita J : Histological classification of systemic *Mycobacterium avium* complex infections in slaughtered domestic pigs . *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2008 ; 31 : 347–366.
- (40) Li Y, Kawada T, Takizawa H, Azuma A, Kudoh S, Sugawara I : Airway inflammatory responses to oxidative stress induced by prolonged low-dose diesel exhaust particle exposure from birth differ between mouse BALB/c and C57BL/6 strains. *Exp Lung Res.* 2008 ; 34 : 125–139.
- (41) Yoshida S, Hiyoshi K, Ichinose T, Takano H, Oshio S, Sugawara I, Takeda K, Shibamoto T, : Effect of nanoparticles on the male reproductive system of mice. *Int J Androl.* 2008 Jan 22. [Epub ahead of print].
- (42) Ono N, Oshio S, Niwata Y, Yoshida S, Tsukue N, Sugawara I, Takano H, Takeda K : Detrimental effects of prenatal exposure to filtered diesel exhaust on mice. *Arch Toxicol.* 2008 ; 82 : 851–859.
- (43) Li Y, Takizawa H, Azuma A, Kohyama T, Yamauchi Y, Takahashi S, Yamamoto M, Kawada T, Kudoh S, Sugawara I : Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to airway inflammatory responses induced by low-dose diesel exhaust particles in mice. *Clin Immunol.* 2008 ; 128 : 366–373.
- (44) Li Y, Takizawa H, Azuma A, Kohyama T, Yamauchi Y, Kawada T, Kudoh S, Sugawara I : The effects of oxidative stress induced by prolonged low-dose diesel exhaust particle exposure on the generation of allergic airway inflammation differ between BALB/c and C57BL/6 mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2008 ; 12 : 1–15.
- (45) Nakata N, Fujiwara N, Naka T, Yano I, Kobayashi K, Maeda S : Identification and characterization of two novel methyltransferase genes that determine the serotype 12-specific structure on glycopeptidolipids of *Mycobacterium intracellulare*. *J Bacteriol.* 2008 ; 190 : 1064–1071.
- (46) Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S, Maeda S : Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol.* 2008 ; 57 : 873–880.
- (47) Fujiwara N, Nakata N, Naka T, Yano I, Doe M, Chatterjee D, McNeil M, Brennan PJ, Kobayashi K, Makino M, Matsumoto S, Ogura H, Maeda S : Structural analysis and biosynthesis gene cluster of an antigenic glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*. *J Bacteriol.* 2008 ; 190 : 3613–3621.
- (48) Hibiya K, Kazumi Y, Sugawara I, Fujita I : Histopathological classification of systemic *Mycobacterium avium* complex infections in slaughtered domestic pigs . *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2008 ; 31 : 347–366.
- (49) Sugawara I, Mizuno S : Higher susceptibility of type 1 diabetic rats to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tohoku J Exp Med.* 2008 ; 216 : 363–370.
- (50) Ohno H, Matsuo N, Suyama N, Nagayoshi Y, Kohara N, Kazumi Y, Miyazaki Y, Kohno S. : The first surgical treatment case of pulmonary *Mycobacterium malmoense* infection in Japan. *Intern Med.* 2008 ; 47 : 2187–2190.
- (51) Higuchi K, Kawabe Y, Mitarai S, Yoshiyama T, Harada N, Mori T : Comparison of performance in two diagnostic methods for tuberculosis infection. *Med Microbiol Immunol.* 2009 ; 198 : 33–37.
- (52) Aono A, Azuma A, Mitarai S, Shishido Y, Ogata H : Rapid prediction of BACTEC MGIT 960 culture result by COBAS Amplicor Mycobacterium PCR detection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 ; 64 : 35–38.
- (53) Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, Hoffner S, Drobniewski F, Barrera L, van Soolingen D, Boulabhal F, Paramasivan C, Kam KM, Mitarai S, Nunn P, Raviglione M : for the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance . *Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07 : an updated analysis of the Global Project on*

- Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Lancet. 2009. [Epub ahead of print]
- (54) Philippine Nationwide Tuberculosis Drug Resistance Survey Team : Nationwide drug resistance survey of tuberculosis in the Philippines. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 ; 13 : 500-507.
- (55) Yokota S, Mizuo K, Moriya N, Oshio S, Sugawara I, Takeda K : Effect of prenatal exposure to diesel exhaust on doperminergic system in mice . Neurosci Lett. 2009 ; 449 : 38-41.
- (56) Sugawara I, Sun L, Mizuno S, Taniyama T : Protective efficacy of recombinant BCG Tokyo (Ag85A) in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) infected intratracheally with H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis. 2009 ; 89 : 62-67.
- (57) Wada T, Iwamoto T, Maeda S : Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in EastAsia revealed through refined population structure analysis. FEMS Microbiol lett. 2009 ; 291 : 35-43.
- (58) Mogi T, Matsushita K, Murase Y, Kawahara K, Miyoshi H, Ui H, Shiomi K, Omura S, Kita K : Identification of new inhibitors for alternative NADH dehydrogenase (NDH-II). FEMS Microbiol Lett. 2009 ; 291 : 157-161.
2. 和文発表  
<定期刊行物>
- (1) 土井教生: 抗結核薬の新たな展開。「感染症」. アステラス製薬 (協和企画社). 2006 ; 36 : 173-178.
- (2) 小林郁夫, 阿部千代治, 御手洗聡 : 結核菌薬剤感受性試験のための BACTEC MGIT 960 AST の評価: 外部精度管理菌株を用いた研究. 結核. 2006 ; 81 : 57-62.
- (3) 宍戸雄一郎, 御手洗聡: 結核の新しい診断. 総合臨床. 2006 ; 55 : 2127-2128.
- (4) 御手洗聡: ワクチンの今日的問題点 BCG 化学療法領域. 2006 ; 22 : 1417-1422.
- (5) 御手洗聡, 宍戸雄一郎: 多剤耐性結核の現状と今後 多剤耐性結核の分子機構. 化学療法領域. 2006 ; 22 : 1683-1688.
- (6) 御手洗聡 (日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会): 抗酸菌検査施設に対する結核菌薬剤感受性試験外部精度評価. 結核. 2006 ; 81 : 501-509.
- (7) 鹿住祐子, 前田伸司, 菅原 勇: *rpoB* 遺伝子と 16S rRNA 解析による抗酸菌同定の試み. 結核. 2006 ; 81 : 551-558.
- (8) 鹿住祐子, 菅原 勇, 和田雅子, 他: 2 症例から細菌学的に同定された *Mycobacterium heckeshornense*. 結核. 2006 ; 81 : 603-607.
- (9) 前田伸司: 沖縄県での長期にわたる RFLP 分析の成果と課題: 第 81 回総会シンポジウム, I. 結核分子疫学の新展開. 結核. 2006 ; 81 : 694-696.
- (10) 土井教生: 耐性結核菌感染症に対する新たな治療戦略. 分子呼吸器病 (先端医学社). 2007 ; 11 : 109-112.
- (11) 樋口一恵, 原田登之, 長坂裕二, 森 亨: 結核感染診断法クオンティフェロン®TB-2G を用いた外国人集団における集団感染疑い事例の検討. 結核. 2007 ; 82 : 515-521.
- (12) 御手洗聡, 宍戸雄一郎: 最新臨床検査機器の全て 抗酸菌培養装置・抗酸菌遺伝子診断機器. Medical Technology. 2007 ; 35 : 1489-1492.
- (13) 大友幸二, 水野和重, 御手洗聡, 和田雅子 (結核療法研究協議会): 結核療法研究協議会 2002 年度入院時結核菌薬剤感受性に関する研究: 検査精度の検討. 結核. 2007 ; 82 : 155-164.
- (14) 御手洗聡, 小林郁夫, 阿部千代治, 和田雅子, 鈴木克洋, 高嶋哲也, 川辺芳子, 町田和子, 田野正夫, 瀧川修一, 鎌田有珠, 重藤えり子, 藤井俊司, 森 健一, 須山尚史, 矢野修一, 川城丈夫, 尾形英雄: バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ (MGIT AST) および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討. 結核. 2007 ; 82 : 449-454.
- (15) 御手洗聡: 抗酸菌感染症. メディアプラン. 2007.
- (16) 御手洗聡: 超多剤耐性結核への対策. 日本医事新報. 2007 ; 4334 : 89.
- (17) 御手洗聡: 化学療法の原理と薬剤感受性検査. 呼吸器科. 2007 ; 11 : 363-369.
- (18) 御手洗聡: 特集②多剤耐性結核症への対応. 薬剤感受性試験. 保健師・看護師の結核展望. 2006 ; 87 : 18-20.
- (19) 御手洗聡: シリーズこれで知っところ③ XDR-TB. 保健師・看護師の結核展望. 2006 ;

- 88 : 58-59.
- (20) 御手洗聡 : Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB) って知っていますか? . 複十字. 2007 ; 313 : 25.
- (21) 西岡和恵, 高旗博昭, 清水秀樹, 國近尚美, 山口道也, 大友幸二, 御手洗聡: 皮膚 *Mycobacterium abscessus* 感染症. 皮膚科診療. 2007 ; 29 : 1169-1172.
- (22) 菅原 勇 : 肺結核症の病態生理. 診断と治療. 2007 ; 95 : 1898-1903.
- (23) 三木 誠, 清水川稔, 岡山 博, 鹿住祐子 : 浸潤陰影を呈した非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium mageritense*) の 1 症例-肉芽腫性疾患の鑑別診断における課題-. 結核. 2007 ; 82 : 189-194.
- (24) 鹿住祐子, 宇田川忠, 前田伸司, 村瀬良朗, 菅原 勇, 奥村昌夫, 東 由桂, 後藤美江子, 常松範子 : *Mycobacterium avium* タイピングにおける Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 法と Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 法の有用性の比較, 結核. 2007 ; 82 : 741-748.
- (25) 前田伸司, 村瀬良朗 : 反復配列多型を利用した結核菌の迅速遺伝子型別法の標準化 : 第 82 回総会シンポジウム, IV. 抗酸菌研究の最前線, 結核. 2007 ; 82 : 784-786.
- (26) 鹿住祐子, 板垣信則, 大森正子, 他 : 日本の慢性排菌結核患者における MDR-TB と XDR-TB の薬剤感受性試験結果. 結核. 2007 ; 82 : 891-896.
- (27) 前田伸司, 菅原 勇, 加藤誠也 : 日本, 中国, 韓国における結核分子疫学担当者会議開催報告, 結核. 2007 ; 82 : 925-927.
- (28) 前田伸司, 小林和夫 : 遺伝子診断の実際 12) 感染症 (8) 結核菌および非結核性抗酸菌, 臨床検査. 2007 ; 51 : 1507-1510.
- (29) 土井教生 : 抗結核薬開発の現況と展望, 臨床検査 (医学書院). 2008 ; 52 : 1145-1148.
- (30) 増田宗義, 森 亨, 原田登之, 樋口一恵 : 集団感染が懸念された大学での薬剤耐性結核事例におけるクオンティフェロン®TB-2G の有用性. 結核. 2008 ; 83 : 7-11.
- (31) 樋口一恵, 岡田賢司, 原田登之, 森 亨 : 小児における結核予防内服のクオンティフェロン®TB-2G 応答に及ぼす影響. 結核. 2008 ; 83 : 603-609.
- (32) 徳永 修, 村田祐樹, 濱谷 舟, 宮野前健, 末永麻由美, 宮川知士, 錦戸知喜, 吉田之範, 亀田 誠, 高松 勇, 土居 悟, 岡田賢司, 樋口一恵, 原田登之 : 小児活動性結核症例におけるクオンティフェロン®TB-2G 応答性の検討. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 2008 ; 19 : 112-121.
- (33) 山田博之, 松本宏子, 御手洗聡, 藤木明子 : ポリアクリルアミドを用いた人工痰の長期保存性と塗抹鏡検所見の再現性. 結核. 2008 ; 83 : 65-71.
- (34) 中島由槻, 尾形英雄, 吉山 崇, 御手洗聡, 原田登之, 樋口一恵, 森 亨 : 結核病棟を有する医療施設における職員の QFT-2G の経時的変化とツ反検査結果との対比. 結核. 2008 ; 83 : 445-450.
- (35) 御手洗聡. 結核診断の進歩. 呼吸と循環. 医学書院. 2008 ; 56 : 675-684.
- (36) 御手洗聡. 特集/抗酸菌感染症 : [話題] 超多剤耐性結核菌. 呼吸器科. 2008 ; 13 : 68-73.
- (37) 御手洗聡. 結核の感染対策と今後の問題点. 日本医事新報. 2008 ; 4402 : 57-61.
- (38) 御手洗聡. 超多剤耐性結核菌の現状と対策. 感染症. 2008 ; 37 : 224-236.
- (39) 水野和重, 山田博之, 御手洗聡. 多剤耐性結核菌. 臨床検査. 2008 ; 52 : 1133-1138.
- (40) 御手洗聡, 水野和重. 抗酸菌の薬剤耐性化. Medical Technology. 2008 ; 36 : 153-158.
- (41) 前田伸司, 和田崇之 : 抗酸菌の分子疫学解析とその応用, Medical Technology. 2008 ; 36 : 170-175.
- (42) 和田崇之, 前田伸司 : 抗酸菌の分子疫学. 呼吸器科. 2008 ; 13 : 92-98.
- (43) 長野 誠, 市村禎宏, 伊藤伸子, 富井貴之, 鹿住祐子, 武井勝明, 阿部千代治, 菅原 勇 : 16S rRNA 遺伝子および ITS-1 領域をターゲットとした Invader 法による 23 菌種の抗酸菌の同定-臨床分離株を用いた DDH 法との比較検討-. 結核. 2008 ; 83 : 487-496.
- (44) 常松範子, 後藤美江子, 斉木由美子, 馬場美智子, 宇田川忠, 鹿住祐子 : VNTR 法の解析により確認された *M. avium* と *M. intracellulare* との複合感染の 1 例. 結核. 2008 ; 83 : 629-633.
- (45) 前田伸司, 村瀬良朗, 御手洗聡, 菅原 勇, 加藤誠也 : 国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型 (VNTR) 分析システム -JATA (12) -VNTR 分析法の実際-. 結核. 2008 ; 83 : 673-678.
- (46) 鹿住祐子, 宇田川忠, 前田伸司, 菅原 勇, 長野 誠 : 先天性 IL-12/IFN- $\gamma$  経路異常の患者から長期にわたって分離された *Mycobacterium*

- porcinum* の細菌学的性状. 結核. 2008 ; 83 : 717-723.
- (47) 和田崇之, 前田伸司: シリーズ これ知っとこう No.5 「VNTR」. 保健師・看護師の結核展望. 2008 ; 92 : 86-87.
- (48) 前田伸司, 村瀬良朗: 共通化した反復配列多型 (VNTR) 分析法による結核菌の型別: 第 83 回総会シンポジウム, IV. 分子疫学研究の進歩と対策への応用. 結核. 2009 ; 84 : 53-55.
- (49) 土井教生: 第 83 回総会教育講演 III. 次世代の抗酸菌化学療法の見通し. 結核. 2009 ; 84 : 133-140.
- (50) 御手洗聡, 加藤誠也: 7. 結核「ワクチン予防可能疾患の病原診断とその読み方」. 小児科. 2009 ; 50(1) : 43-49
- (51) 前田伸司, 御手洗聡: わが国の結核対策の現状と課題 (5) 「結核菌の分子疫学研究の現状と課題」. 日本公衛誌. 2009 ; 56 : 48-51.
- (52) 菅原 勇: 肺結核 (病理学と社会). 病理と臨床. 2009 ; 27 : 150-156.
- <単行本>
- (1) 高橋光良, 御手洗聡 (分担): ベッドサイドで役立つ微生物検査ガイド. 文光堂 (2006)
- (2) 土井教生: 新感染症学 (上) 新時代の基礎・臨床研究 感染症学総論 VII. 抗菌薬 1. 各論 7) 抗結核薬. 日本臨牀 増刊号 2 (日本臨牀社). 2007 ; 65 : 367-374.
- (3) 御手洗聡 (分担): 微生物の事典 細菌感染症 結核・非結核性抗酸菌症. 朝倉書店 (2008)
- (4) 御手洗聡 (分担): 臨床検査項目辞典 医薬出版 (2008)
- (5) 土井教生: KEY WORD 感染症 第 2 版 基礎編 *rpoB* 遺伝子 (先端医学社). 2008 年 8 月.
- (6) 御手洗聡 (分担): 結核・非結核性抗酸菌症 岸本寿男, 山田章雄監修. ズーノーシスハンドブック. メディカルサイエンス社 (2009)
- <報告書等>
- (1) 御手洗聡: 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「小児結核及び多剤耐性結核の予防, 診断, 治療における技術開発に関する研究」(主任研究者: 森 亨) 総括・分担研究報告書. 2006 ; 171-325.
- (2) 山岸文雄: 薬剤耐性の実態調査. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(主任研究者: 加藤誠也) 総括・分担研究報告書. 2007 ; 25-32. (研究協力者)
- (3) 御手洗聡: 抗酸菌検査の精度管理と定点監視体制の確立. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(主任研究者: 加藤誠也) 総括・分担研究報告書. 2007 ; 55-82.
- (4) 御手洗聡, 石川信克: 結核に関する野口医学研究所予備調査. 文部科学省科学技術振興費委託研究「西アフリカ地域の研究拠点を核とした感染症研究の戦略的展開」報告書. 2007 年.
- (5) 御手洗聡 (主任研究者): 病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業総括・分担報告書. 2007 ; 1-125.
- (6) 角 泰人: 途上国における従来の結核菌検査の精度の向上と新技術の導入に関する研究. 平成 19 年度厚生労働省国際医療協力研究委託費「MDGs 達成に向けた結核のコントロールの国際協力のあり方に関する研究」(主任研究者: 小野崎郁史) 研究報告書. 2008 ; 363-364.
- (7) 御手洗聡, 石川信克: ガーナにおける結核菌の薬剤耐性に関する研究. 文部科学省科学技術振興費委託研究「西アフリカ地域の研究拠点を核とした感染症研究の戦略的展開」報告書. 2008.
- (8) 御手洗聡: 抗酸菌検査の精度管理と定点監視体制の確立. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(主任研究者: 加藤誠也) 総括・分担研究報告書. 2008 ; 80-99.
- (9) 山岸文雄: 薬剤耐性の実態調査. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(主任研究者: 加藤誠也) 総括・分担研究報告書. 2008 ; 21-33. (研究協力者)
- (10) 鹿住祐子, 御手洗聡: 結核菌輸送と管理に関する研究. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「病原微生物の取扱におけるバイオセーフティの強化及びバイオセキュリティシステムの構築に関する研究」(主任研究者: 杉山和良) 総括・分担研究報告書 Vol. 2. 2008 ; 11-20.
- (11) 御手洗聡: 抗酸菌検査の精度管理と定点監視体制の確立. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(研究代表者: 加藤誠也) 総括・分担研究報告書. 2009 ; 53-66.

- (12) 山岸文雄：薬剤耐性の実態調査. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(研究代表者：加藤誠也) 総括・分担研究報告書. 2009； 33-41. (研究協力者)

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- (1) Harada N, Higuchi K, Mori T : Analysis of nosocomial transmission of tuberculosis in a mental hospital using the whole blood interferon-gamma test. 16th European Respiratory Society Annual Congress ; Munich, September 2006.
- (2) Higuchi K, Harada N, Mori T : Relationship between the whole blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. 16th European Respiratory Society Annual Congress ; Munich, September 2006.
- (3) Mitarai S, Otomo K, Yamada H : Three years experiences for the panel test of anti-tuberculosis drug susceptibility testing. 37th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October, 2006.
- (4) Shishido Y, Otomo K, Mitarai S, Yamada H, Seki M, Yano I, Koyama A : Minimum inhibitory concentration of Isoniazid to BCG Tokyo strain. 37th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October, 2006.
- (5) Murase Y, Maeda S, Ohkado A, et al. : Evaluation of Variable Numbers of Tandem Repeat (VNTR) for Molecular Typing using *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Tokyo. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR) ; Kyoto, November 2006.
- (6) Doi N : Anti-Tuberculosis Drug Candidates in Progress (Invitation Lecture), 10th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases ; Fukuoka, December 2006.
- (7) Doi N : Current Status in the Development of New Anti-TB Drugs (Plenary Lecture), 1st Siberian Conference on Antimicrobial Therapy ; Krasnoyarsk, February 2007.
- (8) Doi N : Global Overview of New Anti-TB Compounds (Invitation Lecture), Symposium ; Tuberculosis : fast toward to new approaches. 25th International Congress of Chemotherapy [ICC] & 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ECCMID] ; Munich, March 2007.
- (9) Doi N : Global Development of New Anti-TB Drugs and Possibility to Treat M(X)DR-TB and TB/HIV (Plenary Lecture), 7th National Seminar “Towards better TB Control and Lung Health” ; Bangkok, June 2007.
- (10) Harada N, Miyakawa T, Higuchi K, Suenaga M, Mori T : Evaluation of usefulness of QuantiFERON®-TB Gold for infants . 17th European Respiratory Society Annual Congress ; Stockholm, September 2007.
- (11) Higuchi K, Kondo S, Wada S, Hayashi S, Ootsuka G, Sakamoto N, Harada N : Contact investigation in a primary school using QuantiFERON-Gold. 17th European Respiratory Society Annual Congress ; Stockholm, September 2007.
- (12) Doi N : Drug Resistance in Mycobacteria—Global Overview and Possibility to Treat M(X)DR-TB & TB/HIV — (Invitation Lecture), XV Congresso Paulista de Farmaceuticos - VII Seminario Internacional de Farmaceuticos – Expofar ; San-Paulo, October 2007.
- (13) Doi N : Novel Drug Delivery System, Possibility of Inhalation Drugs for TB/HIV, US-JAPAN Cooperative Medical Science. 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Antimicrobial Resistance (AMR) in Respiratory Infections ; Hainan, December 2007.
- (14) Kobayashi I, Abe C, Aono A, Azuma Y, Mitarai S, Ogata H : Evaluation of BACTEC MGIT 960 System for Testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to second-line drugs. 37th World conference on American Society for Microbiology ; 2007.
- (15) Mitarai S, Otomo K, Yamada H, Mizuno K, Maeda S, Murase Y : Extensively Drug Resistant (XDR) tuberculosis in Japan. 38th Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, November 2007.
- (16) Mitarai S : Minimum required quality assurance in TB culture ; Issues involved in culture implementation. 38th Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, November 2007.
- (17) Mitarai S (RYOKEN) : Drug resistant

- Mycobacterium tuberculosis* in Japan : A nationwide survey, 2002 . 12<sup>th</sup> International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim ; Haikou, 2007.
- (18) Doi N : New Anti-Tuberculosis Drugs Development (Invitation Lecture), Siriraj Scientific Congress – 120<sup>th</sup> Anniversary of Siriraj Hospital “A New Era of Best Practice and Innovation” ; Bangkok, March 2008.
- (19) Maeda S, Nakata N, Naka T, et al : Genetic analysis of the glycosylation pathway of glycopeptidolipids in *Mycobacterium intracellulare* serotype 16 and serotype 17. 108<sup>th</sup> American Society for Microbiology General Meeting ; Boston, June 2008.
- (20) Nakata N, Fujiwara N, Maeda S, et al : Three Methyltransferase Genes Determine the Divergence between *Mycobacterium intracellulare* Serotypes 7 and 12. 108<sup>th</sup> American Society for Microbiology General Meeting ; Boston, June 2008.
- (21) Fujiwara N, Nakata N, Naka T, et al : Structure and Biosynthesis Gene Cluster of an Antigenic Serotype 16 Glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare* . 108<sup>th</sup> American Society for Microbiology General Meeting ; Boston, June 2008.
- (22) Harada N : Interferon-release assay for TB . Taiwan-Japan Symposium on TB and International Collaboration ; Taiwan, September, 2008.
- (23) Harada N, Takayanagi K, Mitarai S, et al : Sequential analysis of interferon-gamma release assay results in active tuberculosis patients : changes in response over time during and after treatment. Immunodiagnosis of Tuberculosis ; New questions, New tools ; Virginia, September 2008.
- (24) Mitarai S : Drug-resistant TB in Japan . Taiwan-Japan Symposium on TB and International Collaboration ; Taipei, September 11-13, 2008.
- (25) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al : Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. 18<sup>th</sup> European Respiratory Society Annual Congress ; Berlin, October 2008.
- (26) Higuchi K, Kawabe Y, Mitarai S, Yoshiyama T, Harada N, Mori T : Comparison of performance in two diagnostic methods for *M. tuberculosis* infection. 18<sup>th</sup> European Respiratory Society Annual Congress ; Berlin, October 2008.
- (27) Doi N : Global Overview of Development of New Anti-TB Drugs - Possibility to treat M(X)DR-TB & TB/HIV-(Invitation Lecture) . 2<sup>nd</sup> International India-Japan Joint Symposium ; Tokyo, December 2008.
2. 国内学会
- (1) 樋口一恵, 原田登之, 森 亨 : 結核発病リスクとクウォンティフェロン-2G 反応性の関連. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (2) 原田登之, 樋口一恵, 森 亨 : 接触者検診におけるクウォンティフェロン-2G 反応の推移. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (3) 増田宋義, 森 亨, 宍戸眞司, 原田登之 : 集団感染が懸念された結核事案における QFT 検査の有用性について. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (4) 御手洗聡 (日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会) : 抗酸菌検査施設に対する結核菌薬剤感受性試験外部精度アセスメント. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (5) 山田博之, 御手洗聡, 藤木明子 : 新規人工喀痰の塗抹検査の精度管理における有効性の検討. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (6) 青木美砂子, 阿萬久美子, 御手洗聡, 原田登之, 樋口一恵, 吉山 崇, 尾形英雄, 奥村昌夫, 和田雅子, 星野齊之, 森 亨 : 結核化学治療時における QuantiFERON-TB2G の経時的変化. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (7) 大友幸二, 御手洗聡 : 多剤耐性結核菌の他薬剤に関する感受性. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (8) 山田博之, 水野 悟, 青木俊明, 宇田川忠, 菅原 勇 : Vitamine A 経口投与ラットにおける結核菌感染抵抗性. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (9) 古西 満, 善本英一郎, 宇野健司, 笠原 敬, 前田光一, 大友幸二, 御手洗聡, 三笠桂一 : HIV 感染者にみられた肺 *Mycobacterium genavense* 感染症 本邦初の症例. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.



- (10) 前田伸司：沖縄県での長期にわたる RFLP 分析の成果と課題. 第 81 回日本結核病学会総会；仙台，2006 年 4 月.
- (11) 村瀬良朗，大角晃弘，前田伸司：東京都から分離された結核菌を用いた分子疫学解析. 第 81 回日本結核病学会総会；仙台，2006 年 4 月.
- (12) 藤原永年，前田伸司，小林和夫：結核菌 *kasB* 遺伝子欠損株のミコール酸生合成と宿主応答. 第 81 回日本結核病学会総会；仙台，2006 年 4 月.
- (13) 鹿住祐子，村瀬良朗，前田伸司，菅原 勇，後藤美江子，奥村昌夫：VNTR 法による病態別 *M. avium* の分類. 第 81 回日本結核病学会総会；仙台，2006 年 4 月.
- (14) 水野 悟，山田博之，菅原 勇：低栄養とモルモット結核. 第 81 回日本結核病学会総会；仙台，2006 年 4 月.
- (15) 宇田川忠，鹿住裕子，山田博之，青木俊明，水野 悟，菅原 勇：モルモットに対する 2 株結核菌検査(第 3 報). 結核. 第 81 回日本結核病学会総会；仙台，2006 年 4 月.
- (16) Disrathakit A, Doi N, Ohta Y, Takenaga M, Igarashi R : Possibility of Aerosolized DDS-Rifampicin for the Combination Therapy with Anti-Retroviral-Drugs for HIV/TB Infection. 第 22 回日本 DDS 学会総会；東京，2006 年 7 月.
- (17) 土井教生：強酸性電解水の結核菌に対する殺菌効果, 第 150 回日本結核病学会関東支部会/第 171 回日本呼吸器学会関東地方会/合同学会；長野，2006 年 9 月.
- (18) 前田伸司：RFLP 解析のこれまでの成果と問題点, 今後の VNTR 導入の課題. 第 3 回地域分子疫学研究会；東京，2006 年 9 月.
- (19) 村上邦仁子，Monze Mwaka，御手洗聡，石川信克：コミュニティにおける結核/HIV マネージメント JICA「ザンビア HIV/AIDS および結核対策プロジェクト」における試行. 日本熱帯医学会総会；長崎，2006 年 10 月.
- (20) 御手洗聡，正木孝幸，師岡津代子，山口 彰，木村由美子，松田淳一：抗酸菌検査（ワークショップ）. 日本臨床微生物学会総会；長崎，2007 年 2 月.
- (21) 藤原永年，中田 登，前田伸司，中 崇，矢野郁也，小林和夫：*Mycobacterium intracellulare* serotype16 由来の特異糖ペプチド脂質の糖鎖構造と合成遺伝子の解析. 第 80 回日本細菌学会総会；大阪，2007 年 3 月.
- (22) 山田博之，大友幸二，宍戸雄一郎，御手洗聡：Google earth, 日本上空 2000km から. 日本顕微鏡学会第 63 回学術講演会写真コンクール；新潟，2007 年 5 月.
- (23) 土井教生：新しい抗結核薬—世界と日本の開発状況—(招聘講演)未来に繋がる結核対策. 第 47 回日本呼吸器学会/日本結核病学会/合同プログラム；東京，2007 年 5 月.
- (24) 御手洗聡：日本における多剤耐性結核と超多剤耐性結核. 日本化学療法学会総会；仙台，2007 年 6 月.
- (25) 藤田 明，植山太郎，和田暁彦，味澤 篤，原田登之，樋口一恵，森 亨：HIV 感染者の結核感染診断に対するクオンティフェロン®TB-2G の有用性に関する検討. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (26) 和田雅子，樋口一恵，原田登之，中坪直樹，成田知代，佐藤麻里子，中谷江里：結核患者接触者検診の評価-患者診断後 2 ヶ月目の QFT の結果分析から-. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (27) 徳永 修，宮野前 健，樋口一恵，原田登之：小児結核感染診断における QuantiFERON®TB-2G の有用性に関する検討. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (28) 樋口一恵，和田雅子，原田登之，近藤修治：小学校における接触者健診での QFT-2G 使用例. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (29) 原田登之，樋口一恵，宮川知士，森 亨：小児における QFT-2G の使用例. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (30) 高松 勇，亀田 誠，樋口一恵，原田登之：小児結核患者における QFT-2G 検査の検討. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (31) 高松 勇，亀田 誠，樋口一恵，原田登之：小児の接触者検診における QFT-2G 検査の検討. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (32) 山田博之，御手洗聡，松本宏子，藤木明子：ポリアクリルアミド，培養細胞，培養抗酸菌を用いた人工痰の長期安定性. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.

- (33) 御手洗聡：わが国における抗酸菌検査の現状と精度保証 ワークショップ II 抗酸菌検査法. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (34) 大友幸二，御手洗聡，菅原 勇：パラフィン組織内抗酸菌 DNA 核酸増幅による検出. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (35) 御手洗聡，阿部千代治，小林郁夫，和田雅子，鈴木克洋，高嶋哲也，川辺芳子，尾形英雄：バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ (MGIT AST) および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (36) 阿部千代治，小林郁夫，御手洗聡，和田雅子，鈴木克洋，高嶋哲也，川辺芳子，尾形英雄：BACTEC MGIT 960 AST でイソニアジド耐性・小川法で感受性結核菌の性状. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (37) 小林郁夫，阿部千代治，御手洗聡，青野昭男，東由佳，尾形英雄：BACTEC MGIT AST による二次抗結核薬に対する結核菌の感受性. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (38) 穴戸雄一郎，御手洗聡，大友幸二，山田博之，関 昌明，佐藤明正，矢野郁也，小山 明：*Mycobacterium bovis* BCG Tokyo 172 株の抗結核薬に対する薬剤感受性. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (39) 御手洗聡，大友幸二，山田博之：結核菌薬剤感受性検査外部精度評価；2003～2005 年での実施経験について. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (40) 前田伸司，村瀬良朗：反復配列多型を利用した結核菌の迅速遺伝子型別法の標準化. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (41) 和田崇之，長谷 篤，前田伸司，Shi Ruiru，菅原 勇，松本壮吉，岩本朋忠：日本国内の北京型結核菌に見られる遺伝的特異性. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (42) 和田崇之，長谷 篤，平山幸雄，前田伸司：大阪市内の行旅患者から分離された結核菌の遺伝子型別解析. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (43) 村瀬良朗，前田伸司，大友幸二，山田博之，御手洗聡：2002 年度療研多剤耐性結核菌の分子疫学. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (44) 鹿住祐子，村瀬良朗，前田伸司，菅原 勇，後藤美江子，奥村昌夫：*M. avium* における VNTR 法の検討. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (45) 藤原永年，松本壮吉，前田伸司，矢野郁也，小林和夫：ミコール酸分子種の異なる cord factor の免疫応答. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (46) 水野 悟，松尾光一，菅原 勇：c-Fos 欠損マウスを用いた結核菌感染実験. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (47) 宇田川忠，鹿住裕子，山田博之，青木俊明，水野 悟，菅原 勇：H37Rv 感染により誘導されるモルモットの獲得免疫. 第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 6 月.
- (48) 御手洗聡：日本における薬剤耐性結核の現状と課題. 第 28 回衛生微生物技術協議会研究会；岡山，2007 年 7 月 6 日.
- (49) 御手洗聡：結核菌検査 (シンポジウム・これからの微生物迅速診断の方向). 第 20 回臨床微生物迅速診断研究会総会；京都，2007 年 7 月.
- (50) Mizuno S, Naka T, Kobayashi K, et al : Structural analysis of sphingoglycolipid from *Basidiomycota*. 第 30 回日本分子生物学会年会，第 80 回日本生化学会大会合同大会；横浜，2007 年 12 月.
- (51) 田中真之，稲岡ダニエル健，志波智生，村瀬良朗，坂本順司，北 潔，栗栖源嗣：結核菌由来シトクロム  $bc_1$  複合体に含まれるシトクロム  $c_{1c}$  サブユニットの結晶学的研究. 日本結晶学会 2007 年度総会；東京，2007 年 12 月.
- (52) 御手洗聡：結核菌検査指針改訂と耐性菌の現状 (教育セミナー). 第 19 回日本臨床微生物学会学術集会；東京，2008 年 1 月.
- (53) 御手洗聡：結核の感染対策 (教育講演). 第 23 回日本環境感染学会総会；長崎，2008 年 2 月.
- (54) 藤原永年，中田 登，前田伸司，中 崇，水野 浄子，牧野正彦，松本壮吉，矢野郁也：*Mycobacterium intracellulare* 由来血清型 7, 12 型 glycopeptidolipid 糖鎖合成遺伝子の機能解析. 第 81 回日本細菌学会総会；京都，2008 年 3 月.
- (55) 中田 登，藤原永年，前田伸司，中 崇，矢野郁也，小林和夫，牧野正彦：*Mycobacterium intracellulare* 血清型 12 の glycopeptidolipid 生合

- 成遺伝子領域の解析. 第 81 回日本細菌学会総会; 京都, 2008 年 3 月.
- (56) 原田登之, 樋口一恵, 御手洗聡, 石川信克, 吉山 崇, 尾形英雄, 川辺芳子, 有賀晴之, 倉島篤行, 藤田 明, 和田暁彦, 高森幹雄, 佐々木結花, 山岸文雄, 堀場昌英, 米丸 亮, 鈴木公典, 森 亨: QFT-2G と次世代の QFT の性能比較. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (57) 樋口一恵, 原田登之, 御手洗聡, 川辺芳子, 吉山 崇, 森 亨: QFT-2G と T-SPOT<sup>®</sup>.TB の性能比較. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (58) 樋口一恵, 原田登之, 岡田賢司, 森 亨: 小児におけるクオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2G (QFT-2G) 検査の反応値に及ぼす予防内服の影響第. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (59) 徳永 修, 宮野前健, 高松 勇, 宮川知士, 樋口一恵, 原田登之: 小児期活動性結核症例におけるクオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2G 反応性の検討. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (60) 高松 勇, 亀田 誠, 樋口一恵, 原田登之: Koch 現象が発見動機になった肺門リンパ節結核の 5 ヶ乳児例. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (61) 樋口一恵: 結核感染免疫診断法が有するいくつかの問題[ミニシンポジウム II. 新しい感染診断法を使った研究の展開]. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (62) 山田博之, 水野和重, 角 泰人, 御手洗聡, 山口正視: 急速凍結置換固定法を用いた結核菌体の透過電子顕微鏡観察. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (63) 御手洗聡: 結核菌サーベイランス体制の構築低蔓延に向けた結核対策のあり方 (シンポジウム). 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (64) 高松 勇, 亀田 誠, 御手洗聡: BCG 接種後に骨関節結核を発症した 4 幼児例. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (65) 阿部千代治, 小林郁夫, 御手洗聡, 和田雅子, 川辺芳子, 高嶋哲也, 鈴木克洋, 尾形英雄: イソニアジド耐性結核菌の耐性に関する遺伝子の変異. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (66) 角 泰人, 水野和重, 山田博之, 御手洗聡, 石原照夫, 大島謙吾, 長谷川直樹: キャピリア TB に反応しない臨床分離結核菌の MPB64 遺伝子解析. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (67) 佐藤修子, 村田研悟, 和田暁彦, 藤田明, 御手洗聡, 水野和重, 山田博之: 喀痰からキャピリア TB 陰性結核菌が検出された肺結核の 1 症例. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (68) 水野和重, 御手洗聡, 山田博之, 角 泰人, 花田和彦, 緒方宏泰, 山田紀男: HIV 合併結核患者における Isoniazid 及び Rifampicin の血中動態. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (69) 前田伸司, 村瀬良朗: 共通化した反復配列多型 (VNTR) 分析法による結核菌の型別. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (70) 村瀬良朗, 大角晃弘, 内村和広, 前田伸司: 12VNTR(JATA)を用いた同一感染源疑い事例の解析. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (71) 藤原永年, 瀧井猛将, 藤田由希子, 矢野郁也, 前田伸司, 松本壮吉, 山本三郎: BCG 亜株の脂質生化学的比較研究. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (72) 斎藤肇, 岩本朋忠, 中永和枝, 松本英伸, 早川啓史, 鹿住祐子, 前田伸司, 長野 誠: 肺疾患患者より分離された新抗酸菌 (続) 新たに分離された 6 菌種の細菌学的性状. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (73) 鹿住祐子, 宇田川忠, 前田伸司, 菅原 勇, 長野 誠: 先天性 IL-12 受容体欠損症患者から長期にわたって分離された *Mycobacterium porcinum* の細菌学的検査. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (74) 土井教生: 教育講演 III 次世代の抗酸菌化学療法の見通し. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (75) Areeya Disratthakit, 土井教生: 新世代レスピラトリーキノロン DC-159a の *in vitro* 抗-抗酸菌活性. 第 83 回日本結核病学会総会; 東京, 2008 年 4 月.
- (76) 土井教生, Areeya Disratthakit: 新世代レスピラ

- トリーキノロン DC-159a の実験的マウス XDR-TB 感染モデルに対する *in vivo* 治療効果. 第 83 回日本結核病学会総会：東京，2008 年 4 月.
- (77) 宇田川忠，青木俊明，水野 悟，菅原 勇，関昌明，矢野郁也，藤田 勲：BCG Tokyo 172 株のシードロット 20 代継代製品 BCG による有毒結核菌感染に対する防御能比較試験. 第 83 回日本結核病学会総会；東京，2008 年 4 月.
- (78) 水野 悟，菅原 勇：加齢ホルモット結核菌感染に対する病態の変化と BCG 効果について. 第 83 回日本結核病学会総会；東京，2008 年 4 月.
- (79) 山田博之，御手洗聡，水野和重，角 泰人，山口正視：急速凍結固定置換法(サンドイッチ法)による結核菌の透過電子顕微鏡観察. 日本顕微鏡学会第 64 回学術講演会；京都，2008 年 5 月.
- (80) 土井教生，Areeya Disratthakit：新規抗結核薬 候補化合物 OPC-67683 と PA-824 に特徴的な抗-抗酸菌活性スペクトル. 第 56 回日本化学療法学会総会：岡山，2008 年 6 月.
- (81) 土井教生，Areeya Disratthakit：新規抗結核薬候補化合物 OPC-67683 と PA-824 の実験的マウス結核菌感染モデルにおける *in vivo* 活性の特徴. 第 56 回日本化学療法学会総会：岡山，2008 年 6 月.
- (82) 御手洗聡：抗酸菌検査精度保証の面から見たシステム構築. 第 29 回衛生微生物技術協議会；東京，2008 年 6 月.
- (83) 土井教生：シンポジウム VII. 経肺投与製剤の開発（招聘講演）相互に拮抗する 2 種類の化学療法「結核」vs. 「エイズ」における抗結核薬剤・経肺投与剤の可能性. 第 52 回日本薬学会関東支部大会：千葉，2008 年 10 月.
- (84) 山田博之，御手洗聡，水野和重，近松絹代，角泰人，山口正視：急速凍結固定置換法(サンドイッチ法)で調製した結核菌体の透過電子顕微鏡観察. 第 40 回日本臨床分子形態学会；福岡，2008 年 10 月.
- (85) 御手洗聡. 抗酸菌感染症の効率的診断. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会 名古屋 2008 年 11 月 29, 30 日
- (86) 原田登之，樋口一恵，森 亨，鈴木公典：多剤耐性結核菌による集団感染事例に対する QFT-2G の使用例. 結核・非定型抗酸菌症治療研究会；東京，2008 年 11 月.
- (87) 水野浄子，中 崇，中田 登，前田伸司，合田麗奈，小林貴美子，牧野正彦，藤原永年：*Mycobacterium intracellulare* serotype13 由来新規特異糖ペプチド脂質の糖鎖構造と生合成. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会；神戸，2008 年 12 月.
- (88) 御手洗聡：バイオリスクの観点と特定病原体管理（所持・保管）. 第 20 回日本臨床微生物学会総会；仙台，2009 年 1 月.
- (89) 御手洗聡：結核のポイント・オブ・ケアのための核酸増幅法. 第 20 回日本臨床微生物学会総会；仙台，2009 年 1 月.
- (90) 和田崇之，岩本朋忠，吉田志緒美，長谷 篤，前田伸司：ゲノム比較に基づいた結核菌臨床分離株の遺伝的多様性解析. 第 3 回日本ゲノム微生物学会年会；東京，2009 年 3 月.
- (91) 和田崇之，岩本朋忠，吉田志緒美，前田伸司，長谷 篤：結核ゲノム疫学の創出を目的とした結核菌臨床分離株の全ゲノム比較解析. 第 82 回日本細菌学会総会；名古屋，2009 年 3 月.
- (92) 藤原永年，中田 登，中 崇，水野浄子，合田麗奈，牧野正彦，吉村満美子，松本壮吉，前田伸司：*Mycobacterium intracellulare* 由来血清型 7, 12, 13 型糖ペプチド脂質の構造類似性とオリゴ糖解析. 第 82 回日本細菌学会総会；名古屋，2009 年 3 月.

### 3. 対策支援部

部長：小林 典子

#### 概要

当部は国・地方自治体や医療機関での結核対策実施のための技術的支援の役割を担っている。2006～2008年度の主な活動は以下の通りである。

1. 研修：結核対策に関わる人材のわが国唯一の育成機関として、所の内外で研修を行っている。保健所および医療機関に勤務する医師、保健師、看護師、診療放射線技師、臨床検査技師、行政事務職員の他、養護教諭や施設職員等結核対策に関わる多くの職種が受講し、参加者は2006年2,051名、2007年1,806名、2008年1,954名であった。
2. 国際結核セミナー：2006年は「しぶとい結核、米国の結核対策に学ぶ」をテーマに、サンフランシスコ公衆衛生局結核対策課長Dr. Masae Kawamuraを招き講演を行った。2007年はオランダ結核予防会上級政策顧問Jaap Frans. Broekmans, M.D., MPH.に「低まん延国における結核戦略―世論の関心をどう集めるか-」と題した講演を依頼し、世界の動きに呼応した結核対策のあり方について議論した。2008年は「日本における外国人結核対策」に焦点を当て、わが国で発病した外国人患者の治療成功へ向けた対策のあり方について、韓国とフィリピンおよび日本の担当者によるシンポジウムを行った。参加者は2006年245名、2007年208名、2008年249名であった。
3. 全国結核対策推進会議：地域の結核問題および対策の格差を解消するため、全国各地において成果を上げている結核対策特別促進事業の報告を行い、重要な対策のあり方について協議を行った。結核予防法から感染症法への統合時期にあたる2006-07年は新しい法制度に関わる課題および改訂された接触者健診の手引きについての概説、2008年は質の高いDOTSのあり方について議論した。参加者は2006年436名、2007年334名、2008年306名であった。
4. 世界結核デー記念セミナー：2006年より本部と共催し、国際結核セミナーに引き続き開催した。2006年は「結核のリスクマネージメント」をテーマに地域DOTSの担い手である看護および介護職に広く参加を呼びかけた。2007年は「ストップ結核パートナーシップ日本」、2008年は「結核とAIDS/HIV分野の協力」をテーマに実施した。
5. 地区別講習会：行政ブロック毎に開催し、今後の結核対策推進に向けた知識・技術の提供と共に、各自治体の結核対策促進事業の実績報告、相互検討を加え、開催ブロックの広域的な結核対策の推進に努めた。参加者は2006年1,198名、2007年1,106名、2008年1,279名であった。
6. 公衆衛生学会総会自由集会：集団発生事例を通して参加者が議論を行い、具体的な対応を検討する場である。保健所等多くの関係者が参加する学会であるため、改訂された接触者健診の手引きの解説や新しい技術に関する講演を入れ情報提供に努めた。参加者は2006年度124名、2007年度153名、2008年度139名であった。
7. 日本公衆衛生学会総会ブース展示：結核研究所ブースを開設し、結核の現状および感染症法に基づく新しい対策、研究所の活動について情報発信を行った。
8. 地方自治体や医療機関等からの講師等派遣依頼を受け、講習会、結核対策委員会、コホート検討会、DOTS推進会議、集団発生対策委員会に出席し講師および助言者を務めた。他、診査協議会、各種専門委員会、学校等非常勤講師として当所職員が2006年度286会場、2007年度291会場、2008年度300会場へ出席した。
9. 結核対策推進会議新報の第7号(2007年3月)、第8号(2008年3月)、第9号(2009年3月)を発行し、関係機関に新しい結核対策の動向に関する情報提供を行った。
10. 結核に関する質問や相談への対応を行っており、ホームページへのメールや電話・ファクスを通して2006年629件、2007年718件、2008年774件の相談が寄せられた。各相談には当所職員が

専門的立場から回答した。

報告書等

- (1) 2005年度 全国結核対策推進会議記録
- (2) 2006年度 全国結核対策推進会議記録
- (3) 2007年度 全国結核対策推進会議記録
- (4) 2005年度 第11回国際結核セミナー記録
- (5) 2006年度 第12回国際結核セミナー記録
- (6) 2007年度 第13回国際結核セミナー記録
- (7) 結核対策推進会議新報No.7 2007年3月
- (8) 結核対策推進会議新報No.8 2008年3月
- (9) 結核対策推進会議新報No.9 2009年3月

**企画・医学科**

医師および臨床検査技師を対象に行う研修の企画と運営、日本国内における各種の結核研修への協力と講師調整を行った。また、結核研究所ホームページの制作、更新の調整等を行った。研修の参加者数は以下のとおり。また、2008年2月には指導者研修卒業生のリフレッシュ研修を行った。

	期間	2006	2007	2008
アドヴァンスコース(三科合同)	10日間	14	15	11
医師8日間研修	8日間	28	35	26
胸部X線読影研修	4日間	16	27	22
医師臨床コース	3日間	17	22	14
結核対策指導者養成研修	15日間	5	7	7
臨床検査技師研修	5日間	32	32	25
地区別講習会	2日間	182	209	221

海外での活動としては、Workshop on "Work Closely with NGOs in Policy Consultation and Coordination to Encourage Civil Participation and State-Civil Society Partnership in Tackling Social Problems" (2007年10月22-23日インドネシア)に参加し、日本の結核、マラリア、デング熱について紹介し、アジア地域における今後の感染症対策について意見交換をした。また、“Euro TB Conference”(2008年5月29日-6

月5日オランダ)に出席し、欧州における結核の疫学的状況や、HIV、外国人、薬剤耐性について情報収集し、日本の今後の結核対策の参考にしている。

**保健看護学科**

結核研究所にて行う保健師および看護師等への現任教育(研修)、各自治体からの相談・対策支援、日本版DOTS事業の推進、教材の開発、各種研修の企画・協力を行った。所内研修は以下の通りである。

	期間	2006	2007	2008
アドヴァンスコース(三科合同)	10日間	15	15	11
保健師対策5日間コース(2回合計)	5日間	138	140	153
保健師看護師等基礎実践コース(3回合計)	4日間	218	219	219
夏期集中コース	2日間	137	101	99
地区別講習会	2日間	731	595	746

2006年度～2008年度の所内研修参加総数は1,466名、そのうち看護師は3割を占めている。2007年の厚生労働省調査によれば、院内DOTS実施割合は87.7%、外来DOTS実施割合は42.9%であり、地域DOTS実施割合は97.9%、評価事業の実施率は72.8%であった。今後さらに医療機関と保健所が協働した地域連携が求められている。

研究活動では地域DOTSの普及に比べ保健所管内の評価事業の実施率が低いことから、コホート情報処理機能を有する「結核看護システム」を開発、日本版DOTSの核心である患者指導を支援する治療モニタリング・評価を推進し、結核患者看護技術の向上を図ることを目的として取り組んだ。また、総合コースのグループ研究では、QFTおよび潜在性結核感染症治療パンフレット等を作成し全国の保健師の業務に役立てている。

**放射線学科**

当科では、結核対策に携わる診療放射線技師を対象とした研修事業を主たる業務としている。研修コースとしては、夏期研修、結核対策とX線画

像、結核対策と医療監視、結核行政担当者等短期研修、アドヴァンス研修、を実施したほか、全国6地区で行われた地区別講習会で講義を行った。また、対がん協会との共催による診療放射線技師講習会やマンモグラフィ講習会を開催した。各研修コースへの参加者数は以下のとおりである。

	期間	2006	2007	2008
夏期研修	3日間	23	13	12
結核対策とX線画像	4日間	6	6	6
結核対策と医療監視	4日間	14	15	11
行政担当者研修	4日間	49	48	53
アドヴァンスコース(三科合同)	10日間	2	2	1
地区別講習会	2日間	167	147	158
対がん協会共催講習会	3日間	68	63	58
マンモグラフィ講習会	3日間	250	200	150

また、結核予防会本部との事業として、胸部検診精度管理部会フィルム評価会の企画・運営・データの集計分析を行っている。

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

<逐次刊行物>

- (1) 星野齊之, 小林典子: 結核発生動向調査結果を用いた地域DOTSの効果の評価. 結核. 2006; 81: 591-602 (Evaluation of effect of community DOTS on treatment outcomes by TB surveillance data).
- (2) 石川信克: 公衆衛生の及びにくい人々の結核対策—都市結核研究班からの発信. 公衆衛生. 2006; 70: 96-100.
- (3) 小林典子: 結核患者への服薬支援の実際. 公衆衛生. 2006; 70: 947-949.
- (4) 宍戸真司: 相談Q&A 解説 妊婦の接触者健診対応と化学予防について. 保健師・看護師の結核展望. 2006; 87: 87-88.
- (5) 永田容子: 地域DOTSワークショップ. 保健師・看護師の結核展望. 2006; 88: 65-69.
- (6) 大場久照, 山口一郎, 加藤英幸, 星野 豊, 他: 放射線管理諸記録を電子保存するための法規制等の概要について. 日本放射線技術学会雑誌. 2006; 62: 1644-1656.
- (7) 星野齊之, 菅原 勇, 大森正子, 和田雅子: 病理剖検輯報を用いた近年(1999-2004)の結核死亡例の診断精度の検討. 結核. 2007; 82: 165-171 (Evaluation of accuracy of clinical diagnosis of TB by annual autopsy report).
- (8) 小林典子: 感染症法改正と結核予防法. 在宅ケアの感染対策と消毒. 2007; 5: 33.
- (9) 小林典子: 日本版DOTSの関係機関連携に関するアンケート調査. 保健師・看護師の結核展望. 2007; 89: 42-44.
- (10) 小林典子: 第13章感染症・危機管理. 系統看護学講座専門基礎8. 医学書院. 2007; 250-256.
- (11) 吉村 仁, 大場久照, 山口一郎, 星野 豊, 他: 公的文書の電子保存および電子署名に関する現状と課題—照射録の電子保存は可能になったのか—. 日本放射線技術学会雑誌. 2007; 63: 69-72.
- (12) 山口一郎, 大場久照, 加藤英幸, 星野 豊, 他: 医療放射線源のセキュリティ確保へ向けた規制整備の課題と現状. 日本放射線技術学会雑誌. 2007; 63: 232-236.
- (13) 野口雄司, 吉村 仁, 大場久照, 星野 豊, 他: 個人情報保護法からみた医療情報の安全管理措置について. 日本放射線技術学会雑誌. 2007; 63: 299-302.
- (14) 山口一郎, 大場久照, 加藤英幸, 星野 豊, 他: 獣医療での放射線医薬品の利用に向けた取り組み. 日本放射線技術学会雑誌. 2007; 63: 394-396.
- (15) 早川登志雄, 大場久照, 加藤英幸, 星野 豊, 他: 医療の安全確保へ向けた法改正について. 日本放射線技術学会雑誌. 2007; 63: 924-929.
- (16) 山口一郎, 富樫厚彦, 山口和也, 星野 豊, 他: 日常診療に役立てるためのICRP2007年勧告の活用法. 日本放射線技術学会雑誌. 2007; 63: 1211-1217.
- (17) 富樫厚彦, 山口一郎, 山口和也, 星野 豊, 他: 日常診療に役立てるためのICRP2007年勧告の活用法II “医療での放射線リスクを中心にし

- て”。日本放射線技術学会雑誌. 2007 ; 63 : 1320 - 1322.
- (18) 山口和也, 山口一郎, 富樫厚彦, 星野 豊, 他 : 日常診療に役立てるためのICRP2007 年勧告の活用法Ⅲ “放射線防護の新しい考え方”. 日本放射線技術学会雑誌. 2007 ; 63 : 1474-1479.
- (19) 石川信克 : わが国の結核対策の現状と課題 (3) 『世界、日本の結核の疫学と課題』. 日本公衆衛生雑誌. 2008 ; 55 : 791-794.
- (20) 石川信克 : DOTSとエンパワーメント. 結核対策推進会議新報. 2008 年 3 月.
- (21) 石川信克 : 当事者の視点 : プラタナス. 日本医事新報. 2008 ; 4416 : 1.
- (22) 永田容子 : 特集①DOTSマネージメント. その概要. 保健師・看護師の結核展望. 2008 ; 91 : 7-10.
- (23) 永田容子 : 特集①DOTSマネージメントⅡ. その概要. 保健師・看護師の結核展望. 2008 ; 92 : 2-4.
- (24) 石川信克 : 結核予防週間に寄せて結核制圧に向けた結核予防. 複十字. 2008 ; 323 : 2-3.
- (25) 星野 豊 : マンモグラフィ講習会の更なる発展に向けて～平成 20 年度開催予定のご紹介～. 複十字. 2008 ; 320 : 21.
- (26) 山口一郎, 大山正哉, 大場久照, 星野 豊, 他 : 医用放射線廃棄物の課題とは何か?. 日本放射線技術学会雑誌. 2008 ; 64 : 1314-1320.
- (27) 星野 豊 : 平成 21 年度マンモグラフィ講習会の開催案内～デジタルマンモグラフィ普及への対応～. 複十字. 2009 ; 326 : 13.

なお、日本の結核対策の側面からの支援を目的として、発生動向調査プロジェクトを通じて、日本の結核の疫学的研究を進め、以下の 4 つの誌上発表を行った。掲載雑誌名等は疫学部の誌上発表を御参照下さい。

- (28) 星野齊之 : 青中年期結核罹患率の地域差に関する研究.
- (29) 星野齊之 : 高齢者結核の疫学的検討.
- (30) 星野齊之 : 結核治療成績の新コホート判定方式に影響を与える因子の検討.
- (31) 星野齊之 : 就業状況別結核罹患率の推定と背景の検討.

<報告書>

- (1) 星野 豊 : 平成 18 年度胸部検診精度管理部会フィルム評価会報告書. 胸部検診精度管理部会. 2006 ; 1-6.
- (2) 星野 豊 : 平成 19 年度胸部検診精度管理部会フィルム評価会報告書. 胸部検診精度管理部会. 2007 ; 1-5.
- (3) 星野 豊 : 平成 20 年度胸部検診精度管理部会フィルム評価会報告書. 胸部検診精度管理部会. 2008 ; 1-4.

<単行本>

- (1) 小林典子, 永田容子 : 4. 結核対策. 新版保健師業務要覧, 第 2 版, 日本看護協会監修. 日本看護協会出版会, 2008 ; 411-419.
- (2) 山下武子, 永田容子 : 第 6 章感染症保健活動論. 最新保健学講座 4, 地域看護活動論②, 編集/金川克子. メヂカルフレンド社, 2008 ; 317-371.

<翻訳>

- (1) 星野齊之 : 「米国における結核対策」米国呼吸器学会, CDC, 米国感染症協会からの勧告. 米国CDC. 2005 年. (結核研究所HPに掲載)
- (2) 星野齊之 : 保健医療関連施設における結核感染予防ガイドライン. 米国CDC. 2005 年. (同上)
- (3) 星野齊之 : 結核と飛行機旅行 (予防と対策のガイドライン) 第 2 版. WHO. 2006 年. (同上)
- (4) 星野齊之 : HIV感染合併結核の治療における薬剤相互作用への対応. 米国CDC. 2008 年. (同上)

### Ⅲ. 学会発表・講演

- (1) 小林典子 : 日本版DOTSの取り組み, 公開シンポジウムⅠ : 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (2) 永田容子, 山内祐子, 小林典子, 山下武子, 森亨 : 日本版DOTS推進における「服薬支援看護システム」の活用Ⅱ : 『医療機関服薬支援看護システム』の活用について. 第 81 回日本結核病学会総会 ; 仙台, 2006 年 4 月.
- (3) 放射線管理・防護・計測研究委員会 : X線CT検査における患者線量の簡易計算ソフトウェアの使用法. 第 118 回日本放射線技術学会東京部会技術フォーラム ; 東京, 2006 年 9 月.
- (4) 永田容子, 山内祐子, 小林典子 : 日本版DOTS推進における : Ⅱ. 「医療機関服薬支援看護シ



- システム」の活用について。第 65 回日本公衆衛生学会総会；富山，2006 年 10 月。
- (5) 放射線管理・防護・計測研究委員会：診断用 X 線装置における医療被ばく線量の測定。第 55 回日本放射線技術学会東京部会セミナー；東京，2007 年 1 月。
- (6) 加藤誠也：CDCの組織と活動。シンポジウム「日本の結核対策にどう活かすか」第 12 回国際結核セミナー「しぶとい結核：根絶に向けた米国の努力に学ぶ」；東京，2007 年 3 月。
- (7) 永田容子，山内祐子，小林典子，山下武子，森亨：質の高い患者支援をめざして・・・「服薬支援看護システム」の展開；その 2。第 82 回日本結核病学会総会；大阪，2007 年 4 月。
- (8) 放射線管理・防護・計測研究委員会：X線 C T 撮影における標準化－X線 C T の線量特性と被ばく線量－。第 126 回日本放射線技術学会東京部会技術フォーラム；東京，2007 年 8 月。
- (9) 小林典子，山内祐子，永田容子：『結核看護』DOTS拡大にむけて-I：「服薬支援看護システム」と試行その総括。第 66 回日本公衆衛生学会総会；愛媛，2007 年 10 月。
- (10) 永田容子，山内祐子，小林典子：『結核看護』DOTS拡大にむけて-II：「医療機関服薬支援看護システム」の活用。第 66 回日本公衆衛生学会総会；愛媛，2007 年 10 月。
- (11) 放射線管理・防護・計測研究委員会：診断用 X 線装置における医療被ばく線量の測定。第 61 回日本放射線技術学会東京部会セミナー；東京，2008 年 2 月。
- (12) 加藤誠也：感染症法における結核対策 II，課題の検討。第 13 回全国結核対策推進会議；東京，2008 年 3 月。
- (13) 石川信克：会長講演「社会的弱者の結核－人間の安全保障の視点から－」。第 84 回日本結核病学会総会；東京，2008 年 4 月。
- (14) 永田容子，山内祐子，小林典子，山下武子，加藤誠也，森亨：質の高い患者支援をめざして（その 1）・・・「服薬支援看護システム」5 年間のまとめ。第 84 回日本結核病学会総会；東京，2008 年 4 月。
- (15) 成田友代，小林典子：地域DOTSの展開。第 83 回総会シンポジウム V。第 84 回日本核病学会総会；東京，2008 年 4 月。
- (16) 放射線管理・防護・計測研究委員会：2007 年 ICRP 新勧告の概要。第 134 回日本放射線技術学会東京部会技術フォーラム；東京，2008 年 8 月。
- (17) 星野齊之，加藤誠也，内村和広：日本の慢性排菌結核患者の現状について。第 67 回日本公衆衛生学会総会；福岡，2008 年 10 月。
- (18) 石川信克：特別講演「結核医療は患者や地域を元気にする」。平成 20 年度結核医療研修会；盛岡，2008 年 11 月。
- (19) 永田容子，山内祐子，小林典子，加藤誠也，森亨：『結核看護』DOTS拡大にむけて-V：「結核看護システム」を医療機関で試行して。第 67 回日本公衆衛生学会総会；福岡，2008 年 11 月。
- (20) 小林典子，永田容子：『結核看護』DOTS拡大にむけて-VI：看護師・保健師のDOTSに関する意識。第 67 回日本公衆衛生学会総会；福岡，2008 年 11 月。
- (21) 放射線管理・防護・計測研究委員会：診断用 X 線装置における医療被ばく線量の測定。第 65 回日本放射線技術学会東京部会セミナー；東京，2009 年 1 月。
- (22) 星野齊之：シンポジウム－結核排菌患者施設内発生時の対応－新結核の接触者健康診断の手引きおよびQFT普及をふまえて－演題名：感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きについて。第 24 回日本環境感染学会；横浜，2009 年 2 月。
- (23) 石川信克：基調講演「DOTSによる関係性構築～結核の服薬支援を再考する～」アジア及び日本における結核対策やDOTSの課題・展望について。東京都世界結核デー記念講演会；東京，2009 年 2 月。
- (24) 加藤誠也：日本と西欧における外国人対策の現状。第 14 回国際結核セミナー；東京，2009 年 3 月。
- 他に，発生動向調査プロジェクトを通じて，4 つの学会発表を行った，その詳細は疫学部を御参照下さい。発表演題名は以下のとおり。青年不安定雇用の結核状況。次期結核発生動向調査コホート判定について（2）－長期治療者の判定方法の検討－。結核登録者の新しい治療成績判定について－判定の精度を高める方法の検討－。男性青中年期の結核罹患率の地域差に関する研究。[星野齊之]

## 4. 国際協力部

部長：山田 紀男

### 概要

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

### 技術支援活動

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

### 研修活動

1963年より国際研修を実施している。本報告書該当期間では、途上国における結核及びエイズの対策担当者を対象とした3つの集団研修コース（ストップ結核アクション研修、DOTS拡大のための結核菌検査コース、アジア地域エイズ専門家研修）と、個別研修を行っている。また、途上国で研修を行う移

動セミナーを、実施している。途上国の対策担当者を対象とした研修とともに、将来結核分野の国際協力を担う日本人専門家を養成するための研修も実施している。

### 国際機関との連携

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

### 研究活動

上記技術支援活動と連携した対策的研究、疫学研究を実施している。また1995年よりタイ国チェンライ県を中心として実施しているHIV合併結核に関する国際共同研究を、現在国際協力部研究員が担当し実施している。

## 業績

### I. 途上国現地での技術支援活動

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

#### 1. JICAカンボジア結核対策プロジェクト（2009年7月終了予定）

プロジェクト目標は「質が高く維持可能な結核プログラムが全国で実施される」をプロジェクト目標に2005年8月より実施している。プロジェクト目標指標として 1) 新規塗抹陽性肺結核の治癒率 85%が維持、2) 塗抹陽性肺結核の発見率が70%まで増

加、維持する、3) 塗抹陰性肺結核の発見数が 2003 年の 2 倍に増加する、4) 小児結核の発見数が 2003 年の 2 倍に増加する、である。2008 年結核対策報告によると、治癒率 85%以上は維持され (91%)、新規塗抹陽性肺結核発見数は 19,860 例で 2006 年の 19,421 例より増加し、発見率は 67.4%であった。塗抹陰性結核と小児結核に関して「2003 年の 2 倍の患者数発見」がプロジェクト目標に挙げられている。2003 年に塗抹陰性 4,307 例、小児結核 638 例とすると新規塗抹陰性肺結核数は 7,847 例、15 歳未満小児結核数は 2,540 例で、新規塗抹陰性肺結核患者数は目標の 8,614 例には届かないものの漸増しており、小児結核患者数に関しては目標の 1,268 例を昨年達成した後もさらに増加している。

2. JICAパキスタン結核対策プロジェクト(2009 年 3 月終了)

パキスタン国は年間発生推定結核患者数は約 29.7 万人 (2007 年) (WHO、2009 年) である。モデル州をパンジャブ州及び州内 4 県をとって「質の高い国家結核対策プログラムが、州及び県との連携によって組織的に実施される」をプロジェクト目標として、2006 年 4 月～2009 年 3 月の期間実施した。「パンジャブ州結核患者発見率 70%、治癒率 85%の達成維持」のプロジェクト目標指標は、患者発見率 70%以上、治療成功率 90%以上を 2008 年第 1 四半期に達成し維持されている。

3. JICAフィリピン結核対策向上プロジェクト

フィリピンの年間発生結核患者推定数は 25.5 万 (2007 年) (WHO、2009 年) である。本プロジェクトは「フィリピンの結核対策の質 (特にDOTS質) を全国的に高めて、結核患者を減らす」を目的に 2002 年 9 月から 2007 年 8 月まで実施された。プロジェクト目標指標である「2005 年末までに治療成功率が 85%以上、患者発見率が 70%以上という指標が全国平均で達成され、プロジェクトの終了まで維持される」は達成された。

4. JICAインドネシア結核対策プロジェクト (2008 年 10 月～)

インドネシアの年間発生結核患者推定数は 52.8 万 (2007 年) (WHO、2009 年) である。地方分権化に適用した結核菌検査精度管理のシステム及び国立結核リファレンスセンター研修ユニットを構築することを目的に、2008 年 10 月より 3 年間の予定で開始した。

5. NGO連携無償フィリピン (2008 年 5 月～)

フィリピンは全国平均としては治療成功率・患者発見率はWHOの目標を達成しているが、貧困層が存在する都市部で治療成績が目標に達成していない地域があり、このような地域に焦点を当てた改善が必要である。NGO間、NGO政府保健システム間の連携促進を通じて都市部貧困地域 (マニラ首都圏のトンド・パヤタス地区) の結核問題改善のためのプロジェクトを、外務省NGO連携無償資金と予防会複十字シール募金を活用し 2008 年 5 月より開始した。

6. NGO連携無償ザンビア (2008 年 8 月～)

HIV合併結核の頻度が高いザンビア国ルサカ市内の地域で、住民参加型の結核早期発見治と結核のリスクともなる栄養・貧困問題改善のためのプロジェクトを、外務省NGO連携無償資金と予防会複十字シール募金を活用し 2008 年 8 月より開始した。

表 1 結核研究所国際協力部が技術支援したプロジェクト及び共同研究活動 (2006 年～2008 年度)

国名	プロジェクト名	期間
カンボジア	JICA結核対策プロジェクトII	2004 年 8 月～2009 年 7 月
	CAT-JATAモデルプロジェクト	2005 年～
	TBCAP国別プロジェクト	2006 年 10 月～
	JATA海外活動拠点	
パキスタン	JICA結核対策プロジェクト	2004 年 1 月～2009 年 3 月
	TBCAP国別プロジェクト	2008 年 10 月～
インドネシア	JICA結核対策プロジェクト	2008 年 10 月～2011 年 10 月
	PPTI-JATA結核対策共同プロジェクト	1997 年～
バングラデシュ	JICA感染症対策アドバイザー短期専門家派遣	2007 年 8 月～2008 年 12 月
	結核研究所結核対策推進研究	1986 年～
	TBCAP国別プロジェクト	2008 年 10 月～
タイ	結核研究所国際共同研究	1995 年～
フィリピン	JICA結核対策向上プロジェクト	2002 年 9 月～2007 年 8 月
	外務省NGO連携無償資金協力事業	2008 年 5 月～
	JATA海外活動拠点	2008 年 8 月～
ミャンマー	JICA主要感染症対策プロジェクト	2005 年 1 月～2010 年 1 月
	DOTSモデルタウンシップJATAプロジェクト	2001 年～
ザンビア	JICA HIV/エイズ及び結核対策プロジェクト	2001 年 4 月～2006 年 3 月
	JICA HIV/エイズケアサービスプロジェクト	2006 年 4 月～2009 年 3 月
	TBCAP国別プロジェクト	2006 年 10 月～

	外務省NGO連携無償資金協力事業	2008年8月～
	JATA海外活動拠点	2008年12月～
アフガニスタン	JICA結核対策プロジェクト	2004年4月～

## II. 研修活動

1963年に始まった結核国際研修は2008年に45周年を迎え、2008年7月に開催された国際結核セミナーに引き続き、結核予防会総裁である秋篠宮妃殿下のご臨席のもとで45周年記念会を開催した。2005年から2008年まで実施してきた研修は、途上国の医師、結核担当官を対象としたストップ結核アクション研修、DOTS戦略拡大のための結核菌検査研修、そしてアジア地区を対象としたエイズ専門家研修である。それぞれ外務省、厚生労働省の予算を、JICA、エイズ予防財団から委託を受けて、WHO西太平洋地域事務所やアメリカ疾病対策センターと連携し、常に最新の結核、エイズ対策のアップデートとニーズに合った国際研修を実施してきた。2008年度末までの研修卒業生の総数は2,088名に上り、国際的な人材育成と研修生を通じた人材ネットワークの形成ができています。

### 1. 国際研修の業務実績

過去3年間に実施した3コースの日本を含む研修生派遣国は以下の通りで、計126名が卒業した。

	年度	アジア	アフリカ	他地域	日本	総計
ストップ結核アクション研修(結核中間管理)	2006	6	8	3	2	19
	2007	7	7	1	1	16
	2008	7	8	0	1	16
DOTS拡大のための結核菌検査研修	2006	6	2	0	0	8
	2007	5	0	2	0	7
	2008	7	0	0	0	7
アジア地域エイズ専門家研修	2006	18	—	—	0	18
	2007	18	—	—	0	18
	2008	16	—	—	1	17
総計		90	25	6	5	126

(1) ストップ結核アクション研修 (JICA委託、WHO西太平洋地域事務所・アメリカ疾病対策センター共催、研修期間：12週間、研修卒業生51名/2006-08)

本研修は1963年より開始され、その間に対象とする講義内容が大きく変化してきた。外科治療や病理学的な手法から、公衆衛生アプローチ、DOTS戦略へと国際的な結核対策の潮流に従い講義を実施し、

現在は結核対策マネジメントをはじめとする講義にとどまらず、現在の各国の結核対策で問題分析やオペレーショナル研究の計画案作成を実施し、将来的な対策の改善点を提示するための技術習得を目的とした研修を実施している。外部からの講師として、米国CDCと研究所スタッフとの共同による基礎疫学とオペレーショナル研究や、結核胸部疾患国際連合(IUATLD、現UNION)の講師による結核HIVとオペレーショナル研究の講義など、計画案作成に関連する技術をそれぞれのエキスパートの経験共有も通じて学びえた。また、世界保健機関(WHO)からは、私的医療機関巻き込み(public-private mix, PPM)や多剤耐性結核対策などDOTSを超えた取り組みに関する講義が行われ、途上国で将来必要な取り組みを先行国での実績を通して研修した。

研修期間中に、各自はオペレーショナル研究の計画書を作成し、最終的にスライド発表を実施した。この計画書作成のために、研究所職員によるグループチュータリングを研修期間中に行ったが、代替としてNTP活動プラン(Action Plan for improvement of NTP)を作成する研修生は現在ごくわずかである。研修後評価テスト、オペレーショナル研究計画発表、出席状況をもとに研修生の習得状況を判断した。

(2) DOTS拡大のための結核菌検査研修 (JICA委託、WHO西太平洋地域事務所共催、研修期間：9週間、研修卒業生22名/2006-08)

本研修は結核高蔓延国の結核検査担当者を対象とし1972年から始まり、のべ272名の研修生が終了している。結核対策における結核検査指導者養成を目的として、結核菌喀痰塗抹検査精度管理・検査室のマネジメントを中心に、コースで開発された独自のマニュアルを用いて実施している。教授法・トレーニング実施法など指導者として帰国後必要となる実践的内容を数多く含み、単なる検査技術向上に留まらない内容が盛り込まれている。また、2008年度からは時代のニーズに合わせ、結核菌培養等の技術研修、懸案である多剤耐性結核対策の基本知識と技術等を強化し、遺伝子検査法も含んだ内容とした。また、より問題解決能力を高めるためトラブルシューティングも盛り込んだ。

(3) アジア地域エイズ専門家研修 (エイズ予防財団委託、研修期間：6週間、研修卒業生53名/2006-08)

本研修は日本を含むアジア地域を対象としたもので、研修目的はオペレーショナル・リサーチ(OR)の能力及び行動計画の技能の強化を通じて、HIV及びTB/HIVの対策に関するユニバーサルアクセス拡

大に資することである。研修カリキュラムには国別現状分析発表、講義と演習、HIVクリニック及びNGOなどの所外視察を組み、視察先ではHIV感染者と対話する機会も設けた。ナレッジマネジメント、HIVの病態生理、HIV及びTB/HIV政策と介入、HIVの現状、疫学及び分析、プログラムの戦略的な計画及びマネジメント等包括的な講義に加え、講師による個別指導も導入するなどオペレーショナル研究プロポーザルの作成指導にも注力した。本研修の最終成果物は、各研修生が作成したオペレーショナル研究プロポーザルとその発表である。この研修は1994年より15回実施されてきたが、2008年度で終了することが決定された。

#### (4) 他本邦研修

国立国際医療センターや国立衛生科学院など他団体の国際研修カリキュラムに盛り込まれた結核、HIV関連事項について、研究所にその個別研修が依頼され、研究所もしくは実施機関で講義を実施した。

#### (5) 移動セミナー

<2006年度>

ミャンマー国：ヤンゴン地域結核実態調査結果に関するワークショップと国家結核対策プログラムの課題（2006年9月29日、参加者111名）

パキスタン国：「塗抹検査強化」（2007年2月26日～同年3月2日、県検査技師等21名）

<2007年度>

フィリピン国：NGO及び行政スタッフ参加による都市貧困層結核対策に関する参加型ワークショップ（2008年1月30日、NGO、保健行政スタッフ等55名）

カンボジア国：工場でのDOTS拡大に関する会議・ワークショップ・研修（2008年2月15日、2月26日、3月3日から3月6日、計100名参加）

<2008年度>

フィリピン国：NGO及び行政スタッフ参加による都市貧困層結核対策に関する会議及び講義（2009年1月30日及び31日）

ネパール国：塗抹検査精度管理に関する研修（2009年1月13日～16日、同年1月30日～31日、同年2月26日～27日）

ザンビア：参加型モニタリング評価研修（2008年11月13日、11月19～21日）及びTB/HIVのための検査に関するセミナー（2008年12月1日）

#### (6) 派遣専門家研修事業

将来結核分野で国際協力を担う日本人専門家を養

成するための研修を実施している。2006年から2008年度は、5名（医師3名、臨床検査技師2名）に対し研修を実施した。研修終了後、ザンビア、カンボジア、フィリピン、ガーナ、WHOへ業務技術支援、研究協力等で派遣された。

#### III. 国際機関との連携

WHOの協力組織として、研修・技術支援・研究をWHOと連携し実施している。WHOの技術諮問委員会会議（本部、西太平洋地域、南東アジア地域、東地中海地域）、DOTS拡大ワーキンググループ、結核対策インパクト測定Task Force等に参加し技術支援を行った。成果の一部として、有病率調査のマニュアル（WHO西太平洋地域発行）、方法論に関する論文が発行された。世界の結核対策推進を支援するStop TB Partnershipについては、メンバー組織であるとともに、研究所所長が西太平洋地域調整理事代表を務めている。またStop TB Partnershipの技術支援メカニズム（TBTEAM）に2008年に登録した。

国際的な結核及びその対策に関する学術組織であるIUATLD（現UNION）へは運営にも貢献している。研究所企画主幹がアジア太平洋地区（Asia Pacific Region）の日本国代表（Council Member）および学術委員会委員を務めており、APR 第一回学術集会/会議（クアラルンプール2007年8月2～4日）に寄与した。また、2009年9月のAPR 第二回学術集会/会議（北京2009年9月）の準備を行っている。結核サーベイランス及び研究に関する研究会（Tuberculosis Surveillance Research Unit: TSRU）の加入組織として、研究発表を行うとともに運営に参画している。2005年からTBCTA（Tuberculosis coalitions for Technical Assistance）に参加しており、上述のTBCAP国別プロジェクトとともにCore Projectと呼ばれる横断的課題別プロジェクト（TB/HIV対策連携、院内感染対策、結核菌検査機能強化、レントゲン検査の精度管理等）への技術支援を実施した。その成果の一部として、レントゲン精度管理マニュアル作成、研修活動等に貢献した。

#### VI. 国際結核情報センター

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

#### V. 研究活動

1. 結核対策と連動したエイズ対策のあり方に関する研究（厚生労働省国際協力委託研究「開発途上国

におけるエイズ対策のあり方に関する研究」分担研究) / Study of TB/HIV program collaboration

【目的】結核及びHIV/AIDSのそれぞれを入り口にした両疾患対策の連携のあり方を、途上国の保健システムの中で、フィールド研究を通じて検討し、提言する。

【方法・結果】ザンビア 1 (ルサカ市カマンガ地区) : NGOと連携したARTのコミュニティーTB-DOTSへの統合 (Community ART/TB-DOT) オペレーショナル・リサーチ (OR)をJICAプロジェクトより継続し、最終結果の分析・評価、介入の効果判定、結核治療成績に与える影響要因の分析を行った。結核治療成績は OR前の歴史的コホート (n=425 治療成功 56.0%、死亡 24.5%) と比較してOR実施中のコホート (n=91 治療成功 62.6%、死亡 15.4%) で改善を認めた。多変量解析で年齢・CD4 値による補正後、結核発症後NGO団体と連携のある、結核診断のできるHCをまず受診したか、患者の治療への積極性がHIV合併結核 (91 例) の結核治療成績 (治療成功、非成功) に統計的に有意に相関していた。

ザンビア 2 (ムンブワ郡) : 公的保健医療施設 (HC: health center)でのHIV/AIDSケア強化プログラムの導入前後で比較を行い、TB/HIV連携改善効果を分析した。mobile ARTサービスにあわせたHIV検査を導入した4つのHCでの結核診断患者に対するHIV検査率は、プロジェクト前の 39.1%からプロジェクト後の 90.4%まで上昇、受検者中のHIV陽性率は 29.7%から 50.7%に上昇し、保健インフラの限られた地域でも、TB/HIV連携強化の可能性が示唆された。

カンボジア (プノンペン地区および周辺地区) : プノンペンの結核対策側からのTB/HIV活動 (保健所でのHIV検査、要請者のHIVプログラムへ紹介等) 強化が実施されている状況で、結核対策からHIV/AIDSケアへの連携の達成状況の評価を継続し、ワークショップ等を通じてTB/HIV連携状況の課題と対策を検討した。プノンペン市内の結核診断患者 (すでにHIV感染がわかっている人を除く) に対するHIV検査率は、73.9%(2006)、91.2% (2008)、受検者中のHIV陽性率は 7.3%(2006)、 1.9%(2008)であった。TB/HIV重感染患者中の結核治療中ART開始率は 42.0%(2007)、 13.6%(2008)であった。TB/HIV連携の問題解決のためにとった対策として、情報共有のミーティングを定期開催したことへの評価が高かった。新規登録HIV患者のうち結核と診断されたのは、3年間の間約 10%と高率であった。

TB/HIV連携についての質問表の作成とその施行による検討: タイ国チェンライ県でのTB/HIV連携を評価する質問表を作成し、上記地域で試行を行った。

TB/HIV連携は、それぞれの対象地域において、着実に進められてはいるものの、疫学状況、インフラ・人的資源などの課題を含む保健システムが異なる条件下において、最適な連携モデルを単一化して示すことは困難であると考えられた。[村上邦仁子、山田紀男、御手洗聡、劔 陽子、早川忠男]

2. MDG s 達成に向けた結核対策国際協力のあり方に関する研究 (厚生労働省国際協力委託研究) / Study of international cooperation in tuberculosis control toward MDG

【背景】2006年StopTB Strategy2006-2015 が発表された。MDGsの達成に向けて、過去 10年DOTSを旗印としてきた結核対策をさらに進めようとするもので、全ての結核患者への恩恵を、言葉を換えるなら、開発途上国にも公衆衛生的視点だけでなく患者中心の医療の視点で結核対策を推進することも求めている。

【目的】従来のDOTSへの援助を再評価するとともに新戦略の拡大・普及のFeasibilityを調査し今後の結核対策分野における援助のあり方について提言をする。また対策の評価方法について検討・提言を行う。

【研究班構成】DOTS 拡大への援助のインパクトと Stop TB Strategy の結核蔓延開発途上国への導入とその Feasibility について、以下の 5 点を中心にフィールド調査、追跡調査などを実施する。

- (1) 新技術及びMDG等の対策へのインパクト評価方法 [山田紀男、小野崎郁史]
- (2) 日本の援助のインパクト評価 [大菅克知]
- (3) ラボの新技術の技術移転 [角 泰人、御手洗聡]
- (4) 開発途上国でのDOTSにおける患者・住民参加型支援の意義と効果に関する研究 [大角晃弘]
- (5) 途上国における院内感染予防 [猪狩英俊(千葉大学) ]

【結果】以下、上記(1)、(2)、(4)分担について報告する。

(1) 新技術及びMDG等の対策へのインパクト評価方法 / Evaluation of new technologies and methodologies of assessing impact of TB control measures toward MDGs and other target

【背景・目的】MGD達成等結核問題減少の目標を達成を促進するためには、従来の有症状者への塗抹検査だけでなく、より早期発見を促進するような技術の導入が必要と考えられる。本研究では、主として従来技術・方策でありながら途上国では新しい技術・方策について評価と課題を検討する。対策の効果評価には指標が必要であり、有病率調査方法と、結核対策の感染減少への影響の評価のためのツベルクリン調査の有用性を検討する。

【方法】1) 対策のインパクト評価：ツベルクリン調査によるDOTS対策が結核感染に与える影響の評価を、2002年に実施されたカンボジアでの有病率調査とツベルクリン調査のデータをリンクさせ行う。また、有病率調査の方法上の課題の検討を行う。

2) 途上国における早期発見プロジェクトの効果の検討：ザンビア国ルサカ市内での結核早期発見プロジェクトによる効果を、症状発現から治療開始までの遅れを指標として評価する。また、カンボジア国において、レントゲン診断アクセス促進プロジェクトで、塗抹陰性結核診断への影響を分析する。

3) 途上国向けレントゲン検査精度管理法の検討：USAID支援で結核予防会等により作成された途上国向け精度管理方法（QUAT-C）と日本の結核予防会が実施している方法とのカンボジアで撮影されたレントゲンフィルムを対象に結果の比較を行う。

【結果】ツベルクリン調査は、既感染率の絶対値測定でなく比較に用いる場合は利用価値があると考えられた。途上国向けに開発されたレントゲン精度管理法は、日本の方法に比して評価が良い方向になる傾向が示唆されたが、これが途上国の現状に適しているか否か不一致例について今後検討する必要があると考えられた。[山田紀男、小野崎郁史、堀井直子、内村和広、岡田耕輔]

## (2) 日本の援助のインパクト評価／Assessment of Japan's support for TB control

【目的】日本の援助が中長期的に保健セクターに及ぼしたインパクトについて評価し、同時に当該国が抱える結核対策分野の問題点を分析し、その推移とかつての協力についての関連を分析することを分担研究の目的とする。

【方法】フィリピン、モンゴルにおいて分担研究者が参加したWHO国家結核対策合同評価の際、フィールド調査を実施した。またネパールにおいては研究協力者による現場での関係者への聞き取りに加え、保健所記録、郡保健事務所における関連資料の閲覧と分析、および中央にて得られる年次報告書、疫学情報の収集と分析を行った。

【結果】わが国の技術協力終了後数年経過したフィリピン、モンゴル、ネパールの現状を評価では、政情不安定などの外部条件の制約にもかかわらず、結核対策は維持発展している状況が観察された。結核対策が各国の重要課題として認識されているとともに、わが国以外の支援が継続しているのがその大きな理由である。結核対策強化が保健システム全体の強化につながっている事実も確認されたが、保健システム強化には政治的なコミットメントの大きさが

重要であることが推測された。この傾向は都市部の保健サービスの中での結核対策の位置付けに如実に現れることがわかった。

結核の臨床的及び疫学的等の性質上、診断・治療技術の改善とともに地理的に広域でありかつ時間的に継続した対策の実施が必要であるため、本研究でカバーしているように、個々の技術的な支援とともに政策的・資金的な面を含めた領域に渡る国際協力が重要であると考えられる。[大菅克知、杉山達郎、大室直子]

## (4) 開発途上国でのDOTSにおける患者・住民参加型支援の意義と効果に関する研究／Usefulness and effectiveness of involvement of patients & community members in DOTS in developing countries

【目的】地域住民（保健ボランティア、NGO等を含む）による結核対策に対する協力のあり方に関して、開発途上国における実情を観察・調査し、国連2000年開発目標（MDGs）達成のために、我が国が今後実施すべき活動内容について考察し、それを達成可能にするための戦略及び必要な人的資源等について具体的施策について提言すること。

【方法】バングラデシュ ダッカ市、フィリピン マニラ首都圏、パキスタン ラホール市等において、患者・住民参加型による結核患者の早期診断及び治療支援に関わる住民、住民組織と保健ボランティア、公的・私的保健医療機関及びその職員等を対象として、協力研究者等による聞き取り、関係者による会議、既存の資料、保健所等における記録等の検索により情報を収集し、解析する。

【結果】バングラデシュ国ダッカ市では、結核クリニックや大病院で診断された結核患者を、NGOを主とした末端の診療所に紹介・転医し、治療成果を上げる試みを継続して実施中で、本試行に関する情報を収集解析中である。フィリピン国マニラ首都圏内のトンド地区（人口約32万人）とパヤタス地区（人口約13万人）での結核対策に関わる複数のNGOとその保健ボランティア、公的保健センターと保健ボランティア、市保健局、保健省、病院等における連携強化、患者紹介メカニズムの改善、人材育成のための結核対策に関する研修等の介入が、結核患者発見・ケア・住民の結核対策に関する理解等にどのような影響を与えるのか、その効果に関する調査を実施するための研究案について、フィリピン側の研究者と共に検討を開始した。パキスタンのパンジャブ州ラホール市内の大病院（三次病院）で診断された結核患者を、Lady Health Workers(LHWs)等による患者ケアが実施されている保健センター等に確実に紹

介・転医するメカニズムにより、結核患者ケアの改善を図るための研究案を作成し、開始した。[大角晃弘、石黒洋平、石川信克]

3. 途上国における医療サービス及び臨床研究の質向上のための臨床検査関連システムの構築に関する研究(厚生労働省国際協力委託研究「結核菌検査における質向上に関する研究」分担研究) / Research in quality improvement of tuberculosis examination

【目的】結核菌塗抹検査のEQA(External Quality Assessment)はかなり一般的になってきたが、このEQA活動自体の質について議論されることは多くない。EQAそのものの質を向上させるため、EQA実施施設、いわゆるQAセンターの質の向上、及びより信頼できるEQAシステムを考察する。

【方法・結果】タイ・ベトナム・カンボジアをフィールドとし、各国でのEQAの実施状況およびQAセンターへのQA方法について調査した。各国ともいわゆるEQAのグローバルガイドラインに従っているが、選択された方法、実施法等各国システムが違っている。それらを比較・検討し、3カ国でのワークショップを実施、望ましいEQAシステムを考察した。EQA実施するときにはEQAセンターに任せてしまうのは望ましくない。EQAセンターの質の評価を行うことを定期的に行うことが必要である。活動の中でも、少なくとも中央から年1回の訪問、Blinded recheckingなどを行うことが必要であることなどが提案された。[松本宏子]

4. 国際共同研究「HIV合併結核の発症と予後に関する研究」/ Cohort study of HIV co-infected Tuberculosis

【背景・目的】タイ保健省、タイ国チェンライ県保健部、米国CDC等と主としてタイ国北部のチェンライ県で国際共同研究を1995年より実施している。2006年から2008年の主要研究として、1) HIV合併結核に対する抗結核薬と抗エイズウイルス治療の併用に関する研究、2) HIV感染者の結核早期発見・発病予防に関する研究を実施した。

【方法・結果】1) 重症なHIV合併結核の予後改善のために結核治療にエイズ治療を併用することが推奨されているが、抗結核薬として重要なリファンピシンが抗エイズウイルス薬の血中濃度を減少させることが、HIV合併結核の治療の課題として認識されているが、本研究班で途上国の初回治療処方に含まれることがあるNVPの増量(通常400mgを600mg)の必要性とその安全性について無作為割り当て臨床試験を実施した。研究対象者においては、増量は副反応の問題があることが示された。2) HIV感染者コホ

ートを設定し結核発症・予後のフォローアップを行っている。結核スクリーニングでは、通常の継続する咳症状に基づく結核疑い基準では、見つからない結核があり、レントゲン検査の活用や他の症状も含めた疑いの基準の必要性が示唆された。上記以外にも、当研究フィールドでは全県レベルで結核患者の登録と喀痰等検体の培養・耐性検査、結核患者へのHIV検査が実施されており、それを活用した研究を実施した。[山田紀男、村上邦仁子、石川信克]

5. アジアの都市部における結核対策についての共同実態調査/Joint Survey on Tuberculosis Control in Urban Settings in Asia

【目的】アジアの都市部における結核対策改善に寄与すること。

【方法】アジアの幾つかの都市(バンコク、ハノイ、シンガポール、ソウル、クアラルンプール、台北、東京)において、結核を発病する危険が相対的に高い集団を既存の情報から選定し、その集団の特徴を記述する。また、そのような集団に対して実施されている公的機関や私的機関・NGO等による結核対策の現状について、関係者からの聞き取り調査及びワークショップ、既存の資料等から情報収集を行い、記述する。聞き取り調査のまとめ、関係諸機関の連絡先と地図上の分布、結核患者パス(結核症状発生から診断・治療完了までに関わる諸機関の役割のまとめ図)を作成し、都市部における結核対策の現状の問題点や改善法等について比較検討する。結果は「東京都. アジア大都市感染症対策プロジェクトアジア大都市結核対策共同調査計画書. ANMC21. 2009年3月. Tokyo. Countermeasures to Combat Infectious Diseases in Asia. The Joint Survey on Tuberculosis Control in Urban Settings in Asia. ANMC21. March 2009.」として報告した。

【結果】各都市関係者と研究計画内容について検討し、バンコク、ハノイ、ソウル、台北及び東京都で研究計画内容についての合意を得た。2009年度から具体的に調査開始予定。[大角晃弘、山田紀男、加藤誠也]

6. タイの市民社会における結核とHIV感染の予防と対策支援に関する研究/Prevention and control of tuberculosis and HIV in civil society of Thailand

【背景・目的】HIV対策においては市民社会はすでに多くの場合、連携をとっているが、結核対策分野では未発達である。市民社会の関与を結核対策にも波及する必要がある。結核やHIV感染に対する偏見をなくし、これらの病気の診断と治療の継続へ市民



社会がどこまで連携し、取り組めるかを調査する。

【方法・結果】Participatory action researchを用いる。平成21年1月、3月にタイ国チェンライ県において「女性による結核対策への貢献」との表題で、地域女性グループを対象に3回のワークショップを開催、結核の知識や対策の重要性等の認識と理解を深め、女性による活動方針を含むアクションプランを作成した。まず結核予防のための女性ボランティアグループの結成にあたり、会長、副会長、財務担当が各女性グループの代表から選出された。具体的には、患者サポートのための資金調達、在宅ケア、抗結核薬の梱包などの活動内容が提案された。[野内ジンタナ、山田紀男、堀井直子]

#### 7. その他の対策的研究 / Other research activities related to TB control programs

フィリピン・カンボジア・パキスタンでは、技術協力の一環として現状分析・対策効果の分析を行い発表を行った。

#### 8. 疫学調査研究 / Other researches of TB epidemiology

上記以外に、実施に技術支援を行った「結核患者HIV陽性率調査」(カンボジア)、「薬剤耐性サーベイランス」(カンボジア・フィリピン・イエメン)・「結核有病率調査」(ミャンマー)の結果の解析に参加し結果の発表を行った。

### 発表業績一覧

#### I. 誌上発表

##### 1. 欧文発表

<定期刊行物>

- (1) Ohkado A, Aguiman L, Adlawan S, et al. : Tuberculosis drug resistance and treatment outcomes under DOTS settings in large cities in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 1-7.
- (2) Ngamvithayapong-Yanai J, Ishikawa N : *The Role of Social Science Research reducing the Burden of Tuberculosis in High HIV Prevalence Settings.* *Tropical Medicine and Health.* 2006 ; 34 : 7-13.
- (3) Endo S, Trono M, Fujiki A, Macalalad N : Operational conditions influencing proficiency of AFB microscopy service in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 293-299.
- (4) Al-Hammady A, Ohkado A, Masui T, et al. : A survey on the referral of tuberculosis patients at the National Tuberculosis Institute (NTI), Yemen. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 928-930.
- (5) Yamada N, Saorith K, Yamakami K, Onozaki I, Boran S, Fujiki A, Eang MT, Mori T : The national tuberculosis drug resistance survey in Cambodia, 2000-2001. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1321-1327.
- (6) Al-Akhali A, Ohkado A, Fujiki A, Mitarai S, Yamada N, Masui T, Otomo K, Yamada H, Seita A, Mori T, Al-Absi AN : Nationwide survey on the prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in the Republic of Yemen, 2004. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1328-1333.
- (7) Billamas P, Smittipat N, Juthayothin T, Thong-On A, Yamada N, Yanai H, Palittapongarnpim P : Evolution of some variable-number tandem repeat loci among a group of Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb).* 2007 ; 87 : 498-501. Epub 2007 Oct 1.
- (8) Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, Chuchotaworn C, Moolphate S, Sakornjun W, Gorowara M, Yamada N, Yanai H, Mitarai S, Ishikawa N, Cooper DA, Phanuphak P, Burger D, Ruxrungtham K : Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine : 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther.* 2008 ; 13 : 529-36.
- (9) Williams B, Gopi PG, Borgdorff MW, Yamada N, Dye C : The design effect and cluster samples : optimising tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 ; 12 : 1110-5.
- (10) Tamura M, Eam KK, Kimura K, Yoshihara N, Miura T, Yanai H, Yamada N, Jayavanth P, van Maaren P, Okada K, Onozaki I, Eang MT : National HIV prevalence surveillance among TB patients through periodic surveys : experience in Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 ; 12(3 Suppl 1) : 20-5.
- (11) Ohkado A : Hospital involvement in DOTS, MDR-TB and HIV programmes : strategies and guidelines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : S8.
- (12) Okada K, Mao TE, Mori T, Miura T, Sugiyama T, Yoshiyama T, Mitarai S, Onozaki I, Harada N, Saint S, Kong KS, Chhour YM : Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in

- children. *Epidemiol Infect.* 2008 ; 136 : 1179–87.
- (13) Anuwatnonthakate A , Limsomboon P , Nateniyom Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S, Chiengsorn N, Kaewsara-Ard S, Sombat P, Siangphoe U, Mock PA, Varma JK : Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand . *PLoS ONE.* 2008 ; 3 : e3089.
- (14) Lolekha R, Anuwatnonthakate A, Nateniyom S, Sumnapun S, Yamada N, Wattanaamornkiat W, Sattayawuthipong W , Charusuntonsri P , Sanguanwongse N, Wells CD, Varma JK : Childhood TB epidemiology and treatment outcomes in Thailand : a TB active surveillance network, 2004 to 2006. *BMC Infect Dis.* 2008 ; 8 : 94.
- (15) Sanguanwongse N, Cain KP, Suriya P, Nateniyom S, Yamada N, Wattanaamornkiat W, Sumnapun S, Sattayawuthipong W, Kaewsara-ard S, Ingkaset S, Varma JK : Antiretroviral therapy for HIV-infected tuberculosis patients saves lives but needs to be used more frequently in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 ; 48 : 181–9.
- (16) Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, Limsomboon P, Wattanaamornkiat W, Nateniyom S, Varma JK : Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 232–7.
- (17) Philippine Nationwide Tuberculosis Drug Resistance Survey Team . Nationwide drug resistance survey of tuberculosis in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 500–7.
- (18) Ohkado A, Sugiyama T, Murakami K, Ishikawa N, Borgdorff M, van Cleeff M, Gondrie P, Trébucq A , Ngamvithayapong-Yanai J , Kantipong P, Moolphate S, Luangjina S, Weil DE, Zignol M, Raviglione MC, Enarson DA, Harries AD : Informed patient consent for defaulter tracing : should we obtain it?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 551–5.
- (19) Mahasirimongkol S, Yanai H, Nishida N, Ridruechai C, Matsushita I, Ohashi J, Summanapan S, Yamada N, Moolphate S, Chuchotaworn C, Chairprasert A, Manosuthi W, Kantipong P, Kanitwittaya S, Sura T, Khusmith S, Tokunaga K, Sawanpanyalert P, Keicho N : Genome-wide SNP-based linkage analysis of tuberculosis in Thais. *Genes Immun.* 2009 ; 10 : 77–83. Epub 2008 Oct 9.
- <単行本>
- (1) Ngamvithayapong-Yanai J. (author and chief editor) : HIV-Testing for Life...HIV Testing for All Tuberculosis Patients : an entry point for TB patients to access to HIV prevention and care. Orange Group, Chiang Mai, 2006. (Thai: ISBN. 974-94848-6-X) (English : ISBN . 978-974-7439-28-1 (Available at the Stop TB Partnership web site and WHO at: at: [http://www.Stoptb.org/resource\\_center/assets/documents/rinal-HIV%20testing%20for%20life-for%20TB.pdf](http://www.Stoptb.org/resource_center/assets/documents/rinal-HIV%20testing%20for%20life-for%20TB.pdf)
- (2) Fujiki A : Acid-Fast Direct Smear Microscopy (Training Module) by CDC, WHO, USAID, APHL and RIT, August 2006.
- (3) Fujiki A : TB Microscopy for National Tuberculosis Program. Research Institute of Tuberculosis, Tokyo, 2007.
- (4) Glaziou P, Onozaki I (他共著) : Assessing tuberculosis prevalence through population-based surveys. World Health Organization, 2007. (ISBN 978 92 9061 3145)
- (5) Onozaki I, Okada K, Date T, Ishiguro Y (他共著) : The Handbook for District Hospitals in Resource Constrained Settings on Quality Assurance of Chest Radiography : for Better TB Control and Health System Strengthening. TBCTA, 2008.
- (6) Kantipong P , Ngamvithayapong-Yanai J , Punggrassami P, et. al. : Knowing TB...We are stopping TB. Chantiang publisher, Chiang Rai, 2008. (Thai)
- (7) Ngamvithayapong-Yanai J, et. al. : Tool to Estimate Patients' Costs. TBCTA, 2009.
2. 和文発表
- <定期刊行物>
- (1) 山田紀男, 野内英樹 : タイ北部での結核患者登録の推移. *結核.* 2006 ; 81 : 305.
- (2) Saint S, 小野崎郁史, 石川信克 : *DECENTRALIZED DOTS SHORTENS DELAY TO TB TREATMENT SIGNIFICANTLY IN CAMBODIA.* *結核.* 2006 ; 81 : 467–474.
- (3) 石川信克 : 結核予防週間に寄せてー低まん延時

- 代に入りつつある??結核にどう立ち向かうかー  
米国の根絶計画から学ぶ. 複十字. 2006 ; 311 :  
2-3.
- (4) 石川信克 : 世界の保健ニーズと国際協力. 臨床  
福祉ジャーナル. 2006 ; 3-1(10) .
- (5) 石川信克 : 思い出の人を偲んで~岩村昇先生~  
結核の国際協力のパイオニア. 複十字. 2006 ;  
312 : 24-25.
- (6) 小野崎郁史 : 結核の状況 日本と世界と. 健康  
管理. 2006 ; 628 : 6-21.
- (7) 山田紀男, 野内英樹 : タイ北部における結核分  
子疫学. 結核. 2007 ; 82 : 400.
- (8) 石川信克 : 結核予防週間に寄せて「ストップ結  
核パートナーシップ日本」の設立へ. 複十字.  
2007 ; 317 : 2-3.
- (9) 石川信克 : 途上国の結核対策の重要点~バング  
ラデシュの経験を元に~. 月刊国際協力新聞.  
2007 ; 160.
- (10) 藤木明子, 工藤知子, 座間智子 : 結核菌塗抹検  
査外部精度管理 (EQA) モデル構築 —ザンビ  
アにおける検討—. 日本国際保健医療学会.  
2007 ; 22 : 11-16.
- (11) 山田紀男 : TB/HIV(結核/HIVの二重感染)の現  
在と将来 TB/HIVの疫学状況の推定とその課題.  
結核. 2008 ; 83 : 257.
- (12) 野内英樹, 慶長直人, 山田紀男, 石川信克 : 海  
外フィールドでの結核の遺伝疫学研究. 結核.  
2008 ; 83 : 277.
- (13) 岡田耕輔他 : カンボジア小児接触者における  
ツベルクリン反応とインターフェロンγ誘導  
試験の比較検討. 結核. 2008 ; 83 : 283.
- (14) 猪狩英俊, 渡辺哲, 杉山達朗, 剣陽子, 岡田  
耕輔, 小野崎郁史 : 開発途上国の医療施設に  
おける結核感染対策の実態. 結核. 2008 ; 83 :  
298.
- (15) 大角晃弘, 藤木明子, 御手洗聡他 : イエメン  
における薬剤耐性結核菌の発生状況:2004年全  
国抗結核薬剤耐性結核菌実態調査結果から. 結  
核. 2008 ; 83 : 301.
- (16) 山田紀男, 小野崎郁史, 岡田耕輔 : カンボジ  
アにおける結核対策改善が家族内感染に与え  
る影響の検討. 結核. 2008 ; 83 : 333.
- (17) 藤木明子, 加藤誠也 : 結核菌検査の国際的人材  
育成とその成果- 結核研究所・国際研修結核菌  
検査コースの33年(1975年~2007年)-. 結核 .  
2008 ; 83 : 475-479.
- (18) 藤木明子 : バングラデシュの研修生たち. 保健  
師・看護師の結核展望. 2008 ; 91 : 80-82.
- (19) 石川信克 : 南東アジア地域結核対策責任者会議  
でダッカを訪問して. 複十字. 2008 ; 320 : 20.
- (20) 石川信克 : 秩父宮妃記念結核予防功労賞世界賞  
受賞者決まる. 複十字. 2008 ; 323 : 37.
- <報告書等>
- (1) 石川信克, 村上邦仁子, 太田正樹, 梁瀬有美子,  
大室直子 : 結核対策から見える人間の安全保障.  
平成 18 年度独立行政法人国際協力機構客員研  
究員報告書. 独立行政法人国際協力機構国際協  
力総合研修所, 2007年3月.

## II. 学会発表・講演

### 1. 国際学会

- (1) Ishikawa N : Tuberculosis Surveillance Research  
Unit (TSRU) Conference ; Beijing, April 5-7, 2006.
- (2) Ishikawa N : TBCAP Conference ; Hague, August  
7-11, 2006.
- (3) Khuptarat R, Trongsakul S, Luangjina S,  
Moolphate S, J Ngamvithayapong-Yanai J,  
Ishikawa N : Promoting staff's willingness to offer  
HIV testing for all tuberculosis patients : Can an  
evidence-based and practical manual motivate  
health workers to offer HIV testing for all  
tuberculosis patients? Poster presentation in the  
XVI International AIDS Conference ; Toronto,  
August 13-18, 2006.
- (4) Moolphate S, Chaisangrit D, Kulprayong T,  
Sumanapun S, Buranabanjasatean S,  
Piyaworawong S, Yanai H, Yamada N :  
Tuberculosis detected by the chest x-ray and/or  
symptom screening among people living with  
HIV/AIDS (PLWHA) in Chiang Rai, Northern  
Thailand ; XVI International AIDS Conference,  
Toronto, August 13-18, 2006. (Abstract No.  
MOPE0174)
- (5) Khuptarat R, Trongsakul S, Luangjina S,  
Chaisangrit D, Moolphate S, J  
Ngamvithayapong-Yanai J, Ishikawa N : Can a  
research based TB/HIV patient education book  
improve TB knowledge and encourage treatment  
adherence? : Evaluation of  
"Knowledge...Hope...Strength for Curing TB".  
Poster presentation. XVI International AIDS  
Conference ; Toronto, August, 2006.
- (6) Pintong S, Kaewrakmook P, Puruksa N, Chaita I,  
Mooljoy V, Moolphate S, Luangjina S,  
Trongsakul S, Chaisangrit D,

- Ngamvithayapong-Yanai J : Tuberculosis education for all people living with HIV by people living with HIV : Community and hospital based approach. XVI International AIDS Conference ; Toronto, August 13-18, 2006.
- (7) Ishikawa N : USA Study Tour ; San Francisco & Atlanta, August 26-September 3, 2006.
- (8) TB Active Surveillance Network : 37<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2006. (PC-61151-02)
- (9) Khaing TMM, Lwin T, Zaw M, Myint B, Zaw M, Zin N S, Htun A, Osuga K, Maung W : Delay in tuberculosis diagnosis and treatment in Myanmar. 37<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2006. (PS-61592-04)
- (10) Saly S, Pichenda K, Tan Eang M, Kimsan K, Jayavanth P, Okada K, Onozaki I : National study on the reasons for delays in treatment of tuberculosis in Cambodia . 37<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2006. (PS-61144-02)
- (11) Fujiki A : Lesson learned in implementing culture laboratories, Addressing the human resource crisis in the TB laboratory, 37<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2006.
- (12) Ishikawa N : 37<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 26-November 6, 2006.
- (13) Varma JK , Wiriyaikitjar D , Nateniyom S , Rienthong S , Yamada N , Ngamprasert W , Komsakorn S , Sattayawuthipong W , Wattanaamornkiat W , Akarasewi P, Wells CD, Tappero JW : Evaluating the impact of the 2nd global plan : the 1st year of the Thailand. 37<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2006.
- (14) Mahiyuob H, Ohkado A, Masui T, et al. : A trial of NGO health volunteers involvement as DOTS partner in Sana'a City, Yemen - preliminary report -. PPM-DOTS Workshop, Nairobi, September 2006 . 21<sup>st</sup> Japan Association of International Health ; Nagasaki, October 2006.
- (15) Ishikawa N : Stop-TB Partnership Conference (WHO/SEAR) ; Jakarta, November 28-December 5, 2006.
- (16) Ishikawa N : Research study at ICDDR in Bangladesh ; Dhaka, December 13-22, 2006.
- (17) Ishikawa N : Lecture-Global TB Burden, DOTS, Stop TB Strategy. TB/HIV Annual Meeting ; Chiang Rai, January 6-11, 2007.
- (18) Ishikawa N : TBCAP Board Meeting ; Washington DC, February 4-10, 2007.
- (19) Ishikawa N : Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) Conference ; Hague, April 1-8, 2007.
- (20) Ishikawa N : Stop-TB Partnership Board Meeting ; Geneva , April 17-21, 2007.
- (21) Ishikawa N : IUATLD-UNION Board Meeting ; Paris, May 3-8, 2007.
- (22) Ishikawa N : Lecture at Korean National Tuberculosis Association (KNTA) ; Seoul, July 23-25, 2007.
- (23) Manosuthi W, Avihingsanon A, Kantipong P, Chuchotaworn C, Moolphate S, Sakornjun W, Yamada N, Yanai H, Phanuphak P, Burger D, Ruxrungtham K : 24-week efficacy and safety of nevirapine : 400 mg versus 600 mg based HAART in HIV-infected patients with active tuberculosis receiving rifampicin : 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, July 2007. (Abstract no. MOAB102)
- (24) Ishikawa N : Korea-Japan-China TB Research Institute Academic Forum ; Cheju, October 10-12, 2007.
- (25) Ishikawa N : Stop-TB Partnership Conference ; Berlin, October 22-26, 2007.
- (26) Ishikawa N : 38<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, November 5-14, 2007.
- (27) Ohkado A : Hospital involvement in DOTS, MDR-TB and HIV programmes : strategies and guidelines. 38<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, November 2007.
- (28) Lolekha R, Wiriyaikitjar D, Anuwatnonthakate A, Nateniyom S, Sumnapun S, Yamada N, Wattanaamornkiat W, Sattayawuthipong W, Charusuntonsri P, Sanguanwongse N, Wells CD, Varma JK : Epidemiology of childhood TB in Thailand : TB active surveillance network , 2004-2006. 38<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Cape Town , November 2007 . (PS-71321-10)
- (29) Sait MR, Sugiyama T, Onozaki I, Eang MT, Ishikawa N : Treatment Outcomes of TB treatment and isoniazid preventive therapy among TB contact children in Cambodia . 38<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, November 2007. (PS-71901-10)
- (30) TL Lwin, Onozaki I, Yamada N, TiTi TT,

- Myint HM : TB disease prevalence survey in Yangon division, Myanmar, 2006 [preliminary results] . 38<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Cape Town , November 2007 . (PS-71908-11)
- (31) Rostrata P, Macalalad N, Lagahid J, Vianzon R, Inumerable A, Reyes L, Trono M, Lagos A, Fujiki A, Kasamatsu M, Yanase Y, Osuga K : Evaluation of training on sputum smearing and staining for laboratory aids in Quezon City, Philippines. 38<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Cape Town , November 2007 . (PS-71285-10)
- (32) Ishikawa N : Research study in Bangladesh ; Dhaka, November 26-December 2, 2007.
- (33) Ishikawa N : 12<sup>th</sup> Meeting of the National TB Programme Managers, WHO/SEAR Meeting ; Dhaka, December 3-7, 2007.
- (34) Ishikawa N : Lecture- TB Control Program and Empowerment. TB/HIV Annual Meeting ; Chiang Rai,, January 5-10, 2008.
- (35) Ishikawa N : Lecture-Empowerment and TB . Consultative Workshop of Private and Public Organizations for Quality TB Control Program in Tondo Manila and Payatas Quezon City ; Manila, January 28-February 1, 2008.
- (36) Thailand-Japan Alliance to respond to TB and HIV co-epidemic . Uniting researchers , program implementers and people living with HIV in reducing burden of tuberculosis and HIV co-infection in northern Thailand. An exhibition and oral presentation to the 22<sup>nd</sup> UNAIDS Programme Coordinating Board Meeting ; Chiang Mai, April 23, 2008.
- (37) Ishikawa N : Stop-TB Partnership Conference ; Cairo, May 5-9, 2008.
- (38) Ishikawa N : TBCAP Board Meeting ; Hague, August 11-15, 2008.
- (39) Kulprayong T, Moolphate S, Luangjina S, Keawrakmook, Pungrassami P, Kantipong P, Hansudewchakul R, Ngamvithayapong-Yanai J : “Mortar-pestle, chicken’s crow, temple’s bell, doctor’s kind words” : Strategies for enhancing adherence to tuberculosis treatment and anti retroviral therapy in low-income families, Chiang Rai, Thailand. Poster presentation. The XVII International AIDS Conference ; Mexico City, August 2008.
- (40) Luangjina S, Moolphate S, Kulprayong T, Ngamvithayapong-Yanai J : Impact of antiretroviral therapies may reduce AIDS stigma but may not increase access to HIV testing among men and women with high risk of HIV exposure. Poster presentation . The XVII International AIDS Conference ; Mexico City, August 2008.
- (41) Kulprayong T, Kantipong P, Nampaisarn O, Luangjina S , Moolphate S , Ngamvithayapong-Yanai J : Coverage of HIV testing for married tuberculosis patients and the status of HIV counseling and testing for husbands and wives of HIV-positive tuberculosis patients, Chiang Rai, Thailand. Poster presentation ; The XVII International AIDS Conference, Mexico City, August 2008 . Poster presentation ; The XVII International AIDS Conference, Mexico City, August 2008.
- (42) Kawatsu L , Shimamura T , Nagata Y , Ngamvithayapong-Yanai J : 'Now I realise we must get ourselves prepared for TB-HIV co-epidemic' - raising awareness of TB-HIV among public health nurses in Japan" Poster presentation. The XVII International AIDS Conference ; Mexico City, August 2008.
- (43) Shimamura T , Kawatsu L , Kamakura M , Ngamvithayapong-Yanai J : Two diseases one patient in 3 continents : TB/HIV policy and practice in low disease burden countries with high income—United Kingdom, Canada and Japan. Published in Conference CD-Rom . XVII International AIDS Conference ; Mexico City, August 2008.
- (44) Tsurugi Y , K. E. Khun, Sugiyama T, T. E. Mao TE , Yamada N, Uchimura K, Yoshihara N : The result of the 3rd National HIV sero-prevalence survey amongst TB patients in Cambodia , 2007 . XVII International AIDS Conference ; Mexico City, August 2008.
- (45) Ishikawa N : Lecture-Stop TB Strategy . JICA Myanmar Project ; Yangon & Mandalay, September 28-October 4, 2008.
- (46) Ishikawa N : 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 11-22, 2008.
- (47) Hayakawa T, Nozaki I, Dube C, Yamada N : Assessment of improvement of TB-HIV care service in districts where a mobile ART service has been introduced. 39<sup>th</sup> Union World Conference on

- Lung Health ; Paris, October 2008. (PS-81699-19)
- (48) Saly S, Kheng A, Sugiyama T, Onozaki I, Osuga K, Ramo Pardo P, Tang Eang M, Jimba M : Improving capacity of the peripherally TB-Laboratories in Cambodia. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008. (PS-81896-19)
- (49) Naeem M, Darakshan B, Tsukamoto M : Weak hospital DOTS linkages causing high default in tertiary care hospitals in big cities of Punjab, Pakistan. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008. (PS-81577-18)
- (50) Badar D, Iqbal A, Uchiyama Y, Tsukamoto M, Qadeer E, Sadiq H : Assessing of the practices in anti-tuberculosis drug management in Punjab Province, Pakistan. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008. (PS-81630-18)
- (51) Iqbal T, Nawaz S, Kuroki-Tsukamoto M, Tsukamoto M, Kobayashi S, Mahmud T : Can cured patients be advocates and treatment supporters in the community of Gujarat, Pakistan?. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008. (PC-81620-20)
- (52) Kuroki-Tsukamoto M, Mahmud T, Tsukamoto M, Chughtai A, Badar D, Sadiq H : The magnitude of initial default at district level in the National TB Control Program of Pakistan. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008. (PC-81246-20)
- (53) Sugiyama T, Nishiyama H, Yanagi R, Tsurugi Y, Saly S, Mao TE : Community DOTS implementation in three pilot areas in Cambodia. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008.
- (54) Saly S, Kheng A, Sugiyama T, Onozaki I, Osuga K, Ramo Pardo P, Tan Eang M, Jimba M : Improving capacity of the peripheral TB-laboratories in Cambodia. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008.
- (55) Mihalea H, Team B, Mao D, Nguon S, Hou S, Sugiyama T : Use of pharmacies as a source of referral : a PPM-DOTS pilot in Cambodia. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008.
- (56) Mao Tan E, Team Bak T, Seak K, Mihalea H, Samith H, Ken V, Sugiyama T, Ramon-Pardo P : Public-private mix for TB control can increase TB case detection in Cambodia. 39<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 2008.
- (57) Ishikawa N : Lecture-DOTS and Empowerment. 1<sup>st</sup> RIT International Seminar on Laboratory System Strengthening and TB and HIV Control Programmes in Zambia ; Lusaka, November 29-December 5, 2008.
- (58) Murakami K, Mulundu G, Mwape R, Monze M, Kayebeta A, Mitarai S, Yamada N, Ishikawa N : "Operational research on integration of community TB-DOTS into ART in Zambia. " 15th International Conference on AIDS and STI in Africa ; Dakar, December 3-7, 2008. (Abstract No : 701/SOA09)
- (59) Ishikawa N : Lecture-TB control and Women's Contribution in Japan. TB/HIV Annual Meeting - Women workshop ; Chiang Rai, January 10-14, 2009.
- (60) Ishikawa N : Research study & Workshop in Bangladesh ; Dhaka, January 14-21, 2009.
- (61) Ishikawa N : Planning Workshop, Board Meeting. JATA Philippine Project ; Manila, January 27-February 1, 2009.
- (62) Ishikawa N : Lecture-Community DOTS for Cambodian Community Health Volunteers (CHV). Health Volunteer Seminar. JICA Cambodia Project ; Phnom Penh, February 9-13, 2009.
- (63) Ishikawa N : A Ministerial Meeting of High M/XDR-TB Burden Countries (WHO / Ministry of Health People's Republic of China) ; Beijing, March 31-April 4, 2009.
2. 国内学会
- (1) 山田紀男、野内英樹 : タイ北部での結核患者登録の推移. 第 81 回日本結核病学会総会, 仙台, 2006 年 4 月.
- (2) Al-Hammady, Ohkado A, Masui T, et al. : A survey on the referral of tuberculosis patients at the National Tuberculosis Institute (NTI), Yemen. 第 22 回日本国際保健医療学会東日本地方会 ; 東京, 2007 年 3 月.
- (3) 山田紀男、野内英樹 : タイ北部における結核分子疫学. 第 82 回日本結核病学会総会 ; 大阪, 2007 年 6 月.
- (4) 石川信克 : 基調講演「結核予防と国際連携」. 第 59 回結核予防全国大会 ; 新潟, 2008 年 3 月.
- (5) 岡田耕輔他 : カンボジア小児接触者におけるツベルクリン反応とインターフェロンγ誘導試験の比較検討. 第 83 回日本結核病学会総会 ;

- 東京，2008年4月。
- (6) 山田紀男：TB/HIV(結核/HIVの二重感染)の現在と将来 TB/HIVの疫学状況の推定とその課題. 第83回日本結核病学会総会，東京，2008年4月。
- (7) 山田紀男，小野崎郁史，岡田耕輔：カンボジアにおける結核対策改善が家族内感染に与える影響の検討. 第83回日本結核病学会総会，東京，2008年4月。
- (8) 大角晃弘，藤木明子，御手洗聡，他：イエメンにおける薬剤耐性結核菌の発生状況：2004年全国抗結核薬剤耐性結核菌実態調査結果から. 第83回日本結核病学会総会；東京，2008年4月。
- (9) 大角晃弘：欧米における結核菌情報サーベイランスシステム. 衛生微生物技術協議会第29回研究会；東京，2008年6月。
- (10) 猪狩英俊，渡辺哲，杉山達朗，剣陽子，岡田耕輔，小野崎郁史：開発途上国の医療施設における結核感染対策の実態. 第83回日本結核病学会総会；東京，2008年4月。
- (11) 野内英樹，慶長直人，山田紀男，石川信克：海外フィールドでの結核の遺伝疫学研究. 第83回日本結核病学会総会；東京，2008年4月。
- (12) 石川信克：世界の結核と国際協力. 第49回日本熱帯医学会大会・第23回日本国際保健医療学会 合同大会；東京，2008年10月。
- (13) 村上 邦仁子，カエベタ 亜矢，Mwape R，児玉 知子，山田 紀男：ザンビア国のコミュニティにおける，結核およびHIV 合併患者に対するDOTS 治療プログラム下の、治療成功性に影響した因子の研究 Determine the factors affecting successful TB treatment for TB/HIV cases under community TB/ART DOTS program in Zambia. 第49回日本熱帯医学会大会・第23回日本国際保健医療学会 合同大会；東京，2008年10月。  
(抄録番号O20-01)
- (14) 村上 邦仁子，Mulundu G，Monze M，Mwape R，御手洗 聡，山田 紀男，石川 信克：ザンビアにおける，コミュニティ結核DOTS サービスを入り口としたHIV 治療の試行Operational Research on Integration of community TB-DOTS into ART in Zambia. 第49回日本熱帯医学会大会・第23回日本国際保健医療学会 合同大会；東京，2008年10月。(抄録番号O20-02)
- (15) 剣 陽子，クン キムイエム，マオ タンイエン，杉山 達朗，内村 和宏，吉原 なみ子，山田 紀夫，石川 信克，トーク ナン，ウン ソバンナ：カンボジアにおける結核患者中のHIV陽性率の推移と現状. 第49回日本熱帯医学会大会・第23回日本国際保健医療学会 合同大会；東京，2008年10月。
- (16) 剣陽子，杉山達朗，山田紀夫，石川信克：カンボジア・プノンペン市における結核/エイズ対策活動報告(CENAT/JICAカンボジア国家結核対策プロジェクト). 第22回日本エイズ学会学術集会・総会；大阪，2008年11月。
- (17) 石川信克：講演～市民公開講座～「結核とその世界の現状～結核対策の可能性と課題～」. 日米医学協会計画；東京，2008年11月。
- (18) 石川信克：講演「結核予防会の使命と国際協力」. 第60回結核予防全国大会支部長会議；東京，2009年3月。

平成18年度～平成20年度研究委託事業報告書一覧1(報告書の主任研究者/研究代表者名が結核予防会職員のもの)

	著者名	研究課題名(報告書名)	事業名	主任研究者/研究代表者	出版年
1	石川信克 [ほか著]	主任研究者: 石川信克「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」平成18年度総括・分担研究報告書	平成18年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	主任研究者: 石川信克	2007/03
	伊藤邦彦	分担研究 医療提供のあり方に関する研究	同上	同上	同上
	大森正子	分担研究 発生動向調査に関する研究	同上	同上	同上
	吉山崇	分担研究 対策評価に関する研究	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 対策体制づくりに関する研究	同上	同上	同上
2	石川信克 [ほか著]	主任研究者: 石川信克「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」平成19年度総括・分担研究報告書	平成19年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	主任研究者: 石川信克	2008/03
	伊藤邦彦	分担研究 医療提供のあり方に関する研究	同上	同上	同上
	大森正子	分担研究 発生動向調査に関する研究	同上	同上	同上
	吉山崇	分担研究 対策評価に関する研究	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 対策体制づくりに関する研究	同上	同上	同上
3	石川信克 [ほか著]	主任研究者: 石川信克「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」平成17年度～19年度総括・分担研究報告書	平成17年度～19年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	主任研究者: 石川信克	2008/03
	伊藤邦彦	分担研究 医療提供のあり方に関する研究	同上	同上	同上
	大森正子	分担研究 発生動向調査に関する研究	同上	同上	同上
	吉山崇	分担研究 対策評価に関する研究	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 対策体制づくりに関する研究	同上	同上	同上
4	石川信克 [ほか著]	主任研究者: 石川信克「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」平成20年度総括・分担研究報告書	平成20年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 石川信克	2009/03
	御手洗聡	分担研究 菌バンク機能の活用及び病原体サーベイランスの構築	同上	同上	同上
	大森正子	分担研究 罹患構造の変化に対応したサーベイランスの運用と活用	同上	同上	同上
	吉山崇	分担研究 対策評価に関する研究	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 罹患構造の変化に対応した対策実施体制整備	同上	同上	同上
5	石川信克 [ほか著]	結核対策から見える人間の安全保障ー保健医療協力のあり方へのインプリケーションー	平成18年度独立行政法人国際協力機構客員研究員報告書(総研  JR  06-34)	主任研究者: 石川信克	2007/03
	村上邦仁			同上	
	太田正樹			同上	
	築瀬有美			同上	
	大室直子			同上	
6	大森正子	分担研究 発生動向調査に関する研究 平成18年度報告書	平成18年度厚生労働科学研究研究費補助金による「新興・再興感染症研究事業」	主任研究者: 石川信克「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」	2007/03
7	大森正子	結核サーベイランスを用いた対策評価(分担研究 発生動向調査に関する研究 平成19年度報告書)	平成19年度厚生労働科学研究研究費補助金による「新興・再興感染症研究事業」	主任研究者: 石川信克「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)に関する研究」	2008/03
8	大森正子	罹患構造の変化に対応したサーベイランスの運用と対策評価(分担研究 罹患構造の変化に対応したサーベイランスの運用 平成20年度報告書)	平成20年度厚生労働科学研究研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)	研究代表者: 石川信克「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」	2009/03
9	加藤誠也 [ほか著]	主任研究者: 加藤誠也「結核菌に関する研究」平成18年度総括・分担研究報告書	平成18年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	主任研究者: 加藤誠也	2007/03
	前田伸司	分担研究 薬剤耐性の実態調査の分子疫学的研究	同上	同上	同上
	御手洗聡	分担研究 疫学管理と定点監視体制の確立	同上	同上	同上
10	加藤誠也 [ほか著]	主任研究者: 加藤誠也「結核菌に関する研究」平成19年度総括・分担研究報告書	平成19年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	主任研究者: 加藤誠也	2008/03
	加藤誠也	分担研究 日本のHIV合併結核について	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 長期入院患者に関する研究	同上	同上	同上
	前田伸司	分担研究 薬剤耐性の実態調査の分子疫学的研究	同上	同上	同上
	御手洗聡	分担研究 疫学管理と定点監視体制の確立	同上	同上	同上
11	加藤誠也 [ほか著]	主任研究者: 加藤誠也「結核菌に関する研究」平成20年度総括・分担研究報告書	平成20年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 加藤誠也	2009/03
	加藤誠也	分担研究 日本のHIV合併結核について	同上	同上	同上
	前田伸司	分担研究 反復配列多型(VNTR)分析を利用した国内結核菌の型別	同上	同上	同上
	御手洗聡	分担研究 抗酸菌検査の精度管理と定点監視体制の確立	同上	同上	同上
12	加藤誠也 [ほか著]	主任研究者: 加藤誠也「結核菌に関する研究」平成18～20年度総括・分担研究報告書	平成18～20年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 加藤誠也	2009/03
	加藤誠也	分担研究 日本のHIV合併結核について	同上	同上	同上
	前田伸司	分担研究 結核菌の迅速型別法の開発と国内結核菌の型別への応用	同上	同上	同上
	御手洗聡	分担研究 抗酸菌検査の精度管理と定点監視体制の確立	同上	同上	同上
13	御手洗聡 [ほか著]	病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究 平成18年度 総括・分担研究報告書	平成18年度厚生労働科学研究研究費補助金厚生労働科学特別研究事業	主任研究者: 御手洗聡	2007/03
	御手洗聡	分担研究 結核菌とその情報の集中管理に関する研究	同上	同上	同上
	大角晃弘	分担研究 地方衛生研究所及び保健所における病原体保管及び輸送等の基準(案)を遵守するために必要な設備及び技術に関する現状調査	同上	同上	同上



## 付録

平成18年度～平成20年研究委託事業報告書一覧2(報告書の主任研究者/研究代表者名が結核予防会職員以外のもの)

	著者名	研究課題名	事業名	主任研究者/研究代表者	出版年
1	岡田全司 [ほか著]	輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究 平成20年度 総括・分担研究報告書	平成20年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	研究代表者:岡田全司	2009/03
	加藤誠也	分担研究 日本・中国・韓国分子疫学共同研究	同上	同上	同上
	野内英樹	分担研究 タイから日本への伝播の検討も含めた薬剤耐性結核の分子遺伝疫学的研究	同上	同上	同上
2	杉山和良 [ほか著]	バイオリスク管理の包括的強化及び必要な教材等の開発と実践の評価に関する研究 平成20年度 総括・分担研究報告書	平成20年度厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業	研究代表者:杉山和良	2009/03
	鹿住祐子	分担研究 結核菌輸送に関する研究1	同上	同上	同上
	同上	分担研究 結核菌輸送に関する研究2	同上	同上	同上

**(財)結核予防会結核研究所**  
**研究業績集 2006-2008**

---

2010年3月31日発行

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

**Annual Report of the Research Institute of Tuberculosis**  
**2006-2008**

---

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

© March, 2010 The Research Institute of Tuberculosis,  
Japan Anti-Tuberculosis Association  
Printed in Japan