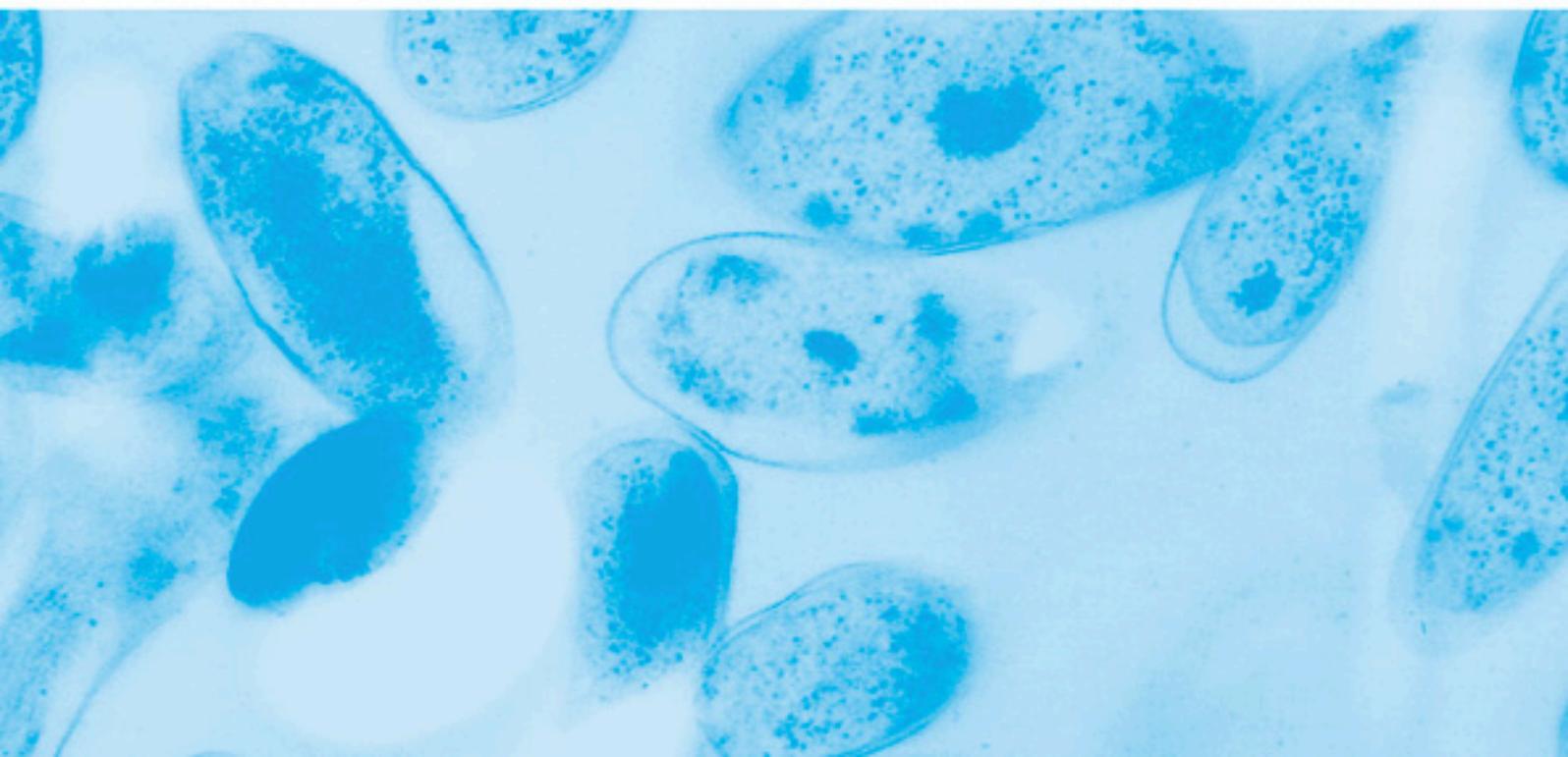


**ANNUAL REPORT**  
of  
**The Research Institute of Tuberculosis**  
**2009-2010**

**(公財)結核予防会  
結核研究所研究業績集**



**(公財)結核予防会結核研究所  
研究業績集**

**2009-2010**

表紙及び裏表紙写真提供：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、結核対策に直接寄与する応用研究、先進的技術の開発、結核対策に従事する人材の育成を重視して活動してきました。設立当時、わが国の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、公衆衛生の充実、近代的結核対策の強力な推進により、結核罹患状況は世界的にもまれとも言える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18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。しかしその時でも1万人近くの新発生があり、結核は慢性感染症として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・都市住民、あるいは居住不安定者・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。本年は、結核に関する国の特定感染症予防指針も改正され、各自治体でも予防計画の見直しが行われているところです。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。

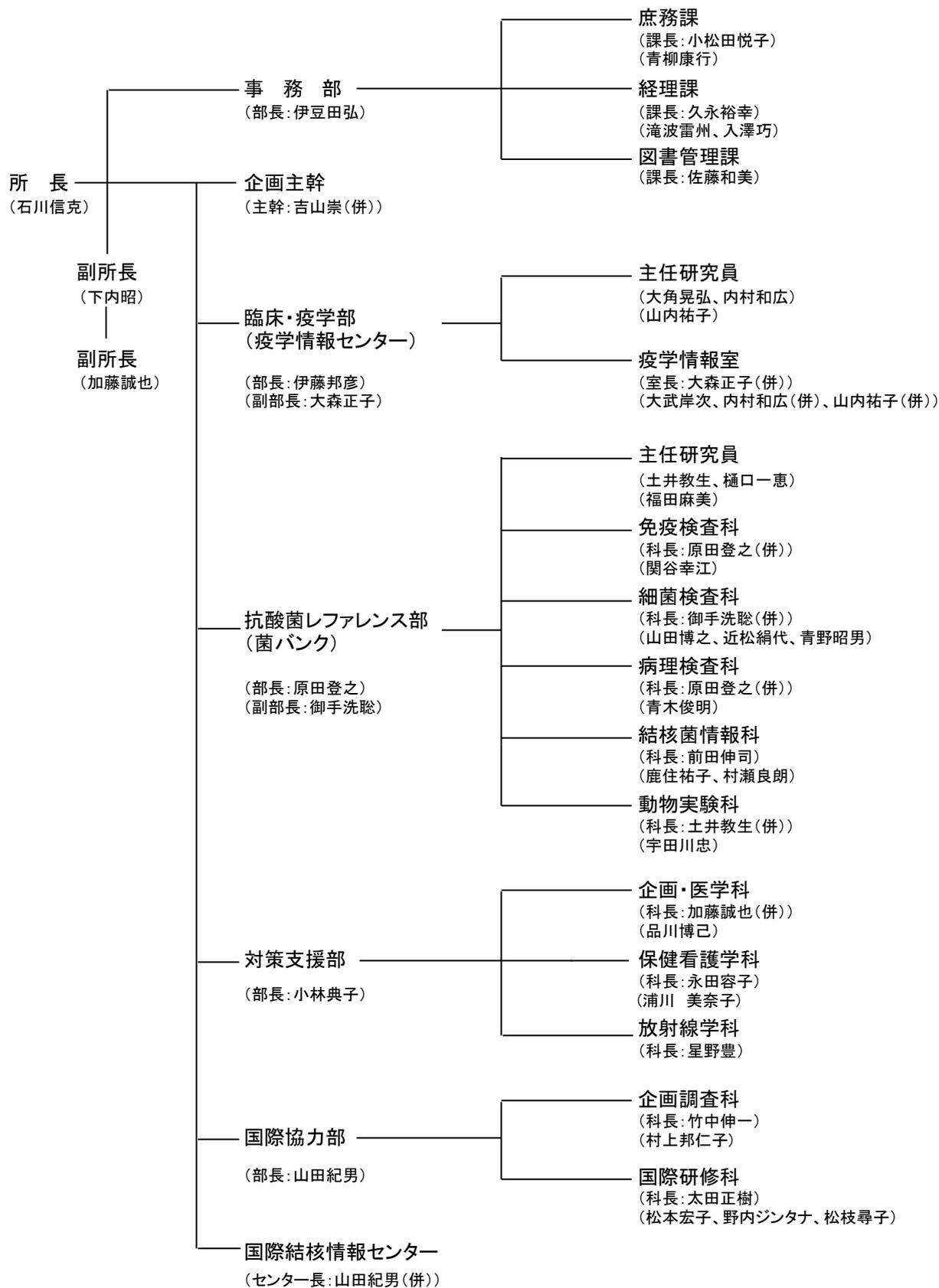
また世界の結核事情もDOTSの拡大とともに率としては改善傾向ですが、人口増加に伴い患者数は増加しています。多剤耐性結核や超多剤耐性結核の脅威、HIV感染に伴う結核の問題など解決すべき課題があります。幾つかの国では、有病率調査により、従来の予測より多くの患者がいることも判明しつつあり、調査での当研究所の貢献も評価されています。その中で、世界的な結核対策戦略の見直しや新しい技術の開発もさらに必要になっています。結核感染や発病に伴う様々なリスク要因の解析、潜在性結核感染への取り組み、刑務所の結核、喫煙と結核の課題等、結核研究所が取り組むべき新たな研究領域も出てきています。

この研究業績集は、当研究所の最近の研究内容や成果の概要をお伝えするものですが、この小冊子を通して多くの方に当研究所の活動をより深く御理解頂き、忌憚無き御助言・御批判が頂ければ幸いです。

所長 石川信克



(公財)結核予防会結核研究所組織図(2011年3月31日現在)



※ 名誉所長 : 島尾忠男、岩井和郎、森亨

※ 顧問 : 遠藤昌一、小野崎郁史



# 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	.....	45
国際協力部	.....	51
付録		
平成 21 年度～平成 22 年度研究委託事業	.....	69

# 1. 臨床・疫学部

部長：伊藤 邦彦

## 概要

臨床疫学部は、臨床・対策・疫学に関する研究業務、および結核サーベイランスに従事する部門を束ねる部署であるが、結核サーベイランス業務の比重が高く、必然的に研究業務も対策・疫学関連の課題を中心に据えた活動を行っている。臨床疫学部に設置された疫学情報室は、内部的には結核サーベイランス実務部署であり、外部への情報サービス機能としては疫学情報センターとして機能している。

臨床疫学部の研究は、結核研究所設立当時の伝統と趣意を受け継ぎ、何よりも「日本の結核対策に貢献する研究」を旨として行われている点で、アカデミックな価値を優先する一般的研究機関の研究指針とは若干異なっている。しかし、結核サーベイランスと強固に結びついた対策・疫学研究を展開できることは臨床・疫学部のなによりの特徴でありその点で「日本の結核対策に貢献する研究」を行う上で最良の研究環境にある。こうした研究環境を最大限に生かした調査・分析・研究を推進していくことが本臨床・疫学部の使命であると考えている。

## 業績

### 調査・研究

#### I. 分子疫学研究 / Molecular Epidemiological Research of *M.tuberculosis*

##### 1. 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 / Molecular epidemiological analysis of streptomycin-resistant *M.tuberculosis* strain in 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、前田伸司、加藤誠也、石川信克]

##### 2. 都市部における分子疫学研究 (大都市の結核対策に関する研究) / Study on the molecular epidemiology in urban areas (research on the tuberculosis control in urban areas)

【目的】川崎市における結核感染の流行を観察するとともに、クラスター形成者の背景要因を明らかにする。

【方法】2004年から2010年9月まで471人についてのRFLP検査を実施した。このうち疫学情報(少なくとも年齢情報)のある360人を解析の対象とした。クラスター形成率、クラスター内年齢差、規模の大きなクラスターについてその地域性について解析した。

【結果】360人中クラスター形成率は40.8%であった。この割合は観察期間中2006年で最も高く50.0%であった(2004年は33.3%、2010年は38.7%)。年齢別では15-19歳の6人中67%が最も高く、次いで40-49歳の53人中55%、最も低かったのは80歳以上の47人中24%であった(年齢 $p=0.013$ )。年齢の他、統計学的に有意の差がみられた項目は、性(男45%、女27%、 $p=0.003$ )、職業(臨時日雇57%、家事25%、 $p=0.050$ )、保険(自費/無保険57%、後期高齢者医療23%、 $p=0.043$ )、糖尿病合併(あり53%、なし38%、 $p=0.029$ )であった。クラスター内での年齢は他のクラスターに比べてやや近いが10歳強の年齢差が観察された。ちなみに2人からなるクラスターでは平均12.3歳、全クラスターで、全組み合わせのクラスター規模を調整した平均年齢差は13.6歳であった。川

崎市 7 区 (1 区はクラスター形成なし) は、海岸から北西に並んでいるが、南部 2 区はクラスターの種類が大変似ていたが、北部 3 区はクラスターの傾向が南部とはかなり異なっていた。

【考察と結論】都市部における結核感染状況が患者の背景要因別に明らかになり、感染伝播を抑制させるための効果的な施策が可能になると思われる。

[大森正子、大角晃弘、内村和広、村瀬良朗、鹿住祐子、前田伸司、川崎市健康福祉局健康安全室]

## II. 臨床研究 / Clinical research

### 1. 病院看護師に対する定期的 QFT-2G 検査の発病予防効率に関する検討 / Study on efficiency of periodic QuantiFERON®-TB Gold test in hospital nurses

【目的】結核院内感染対策の一環として、病院女性看護師で QFT-2G 検査陰性の者に対して毎年 QFT-2G 検査を行い陽性化したものには潜在性結核感染症治療を行う方針 (以下 QFT-2G annual survey 方針) の効率を検討する。

【方法】仮定に基づくモデル計算。

【結果】QFT-2G annual survey 方針による risk reduction は多くとも 48.8%。女性看護師中一人の結核発病、菌陽性肺結核患者、喀痰塗抹陽性肺結核患者を防ぐために必要な QFT-2G 検査人数と検査キット代はそれぞれ 4,426 人 / 1,328 万円、9,357 人 / 2,807 万円、22,814 人 / 6,844 万円であった。

【考察と結論】一般の女性看護師に対する QFT-2G annual survey の結核予防にかかる検査費用は極めて高く効率は不良であり推奨されない。[伊藤邦彦]

### 2. 再治療結核の耐性割合の変動 / Research and control of relapse tuberculosis cases

再発結核の薬剤耐性割合：療研データをまとめ再治療出の薬剤耐性の頻度の年度推移を検討した。再治療の耐性頻度は初回治療より高いが、イソニコチン酸ヒドラジドでは低下傾向をしめしており、その他の薬でも増加傾向に無かった。また、入院患者中の再治療自体の割合も低下しており、結核疫学状況全体としては、再発の問題は以前より軽快傾向にあるといえる。耐性の因子としては、若年者、外国人、臨時雇いなどが上げられており、初回治療と同様の傾向といえる。前回治療では、治療失敗、中断、治癒又は治療完了の順に耐性頻度が低くなっていたが有意差は無かった。[吉山 崇]

### 3. 複十字病院における多剤耐性結核の治療成績 / Treatment result of MDR-TB in a hospital

多剤耐性結核の治療成績は 1990 年代に比して 2000 年代は改善していない。その背景は、新しい薬の登場が無かったことが上げられる。内科的治療 5 ヶ月の後菌陰性化しても 10% が再排菌しており、空洞の遺残と 5 ヶ月後に使用できた強力薬剤数が少ないことが再排菌の因子であった。外科的治療の予後不良因子としては、糖尿病と術後使用できた有効な強力薬剤数が少ないことがあげられた。[吉山 崇]

### 4. 院内感染対策としてのクオンティフェロン検査のあり方 / Tuberculosis contact examination and QFT-G testing for the prevention of hospital acquired infection

クオンティフェロン検査を基にした潜在結核感染治療の費用効果比分析を行なった。接触者健診の場合、感染源からの新たな感染の危険が 3% 以上であったら、若年接触者はクオンティフェロン検査を来ない潜在結核感染治療を考えたほうが有利となった。ベースライン検査はいかなる場合もコストエフェクティブにはならなかった。また、毎年感染の危険が 0.8% (年配スタッフ) ~ 2% (若年スタッフ) 以上の職場では、毎年のクオンティフェロンと潜在結核感染治療を考えたほうが有利となった。[吉山 崇]

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

### 1. 感染伝播が不均一な集団に対する結核疫学状況分析のための数理モデルの研究 / Study of mathematical models for analysis of epidemiological situation for TB infection transmission heterogeneous population

結核菌分子疫学研究のクラスター分析により患者背景因子別での感染伝播指数の推定値、また感染源と二次発生患者数の推定より感染の方向が非対称的であることおよび非対称性大きさの推定値が得られておりこれらを基礎データとして取り入れた結核伝播の数理モデルを構築した。年齢階級別の感染伝播指数および方向を取り入れたモデル、および都市部での住所不定者などの感染高リスク群を想定したコアノンコアグループを組み入れたモデルの構築を行った。モデル中での感染の非対称性の表現には感染症疫学モデルで用いられている WAIFW 行列の理論を利用した。コア集団と一般集団との間の感染を表す WAIFW 行列の母数推定を最小二乗法により行い数理疫学モデルによる新患者発生率の推移を分析した。数理モデルは前年度に用いたモデルに潜在期、内因性再燃、再発を改善したモデルを用いた。結果はコア集団の存在によって一般集団の患者新発生率が影響されること、それは発生するコア集団と一般

集団の患者の比率が一定値を超える点であられるため一般患者の発生率の減少が鈍化するよう観察された。モデル中のパラメータを変化させる感度分析を行った結果、コア集団から一般集団への感染パラメータが患者発生に影響することはもちろんであるが、コア集団内の感染の大きさが一般集団を含めた全体の患者発生に最終的に大きく影響することが分かった。[内村和広、森 亨]

## 2. 都市部の結核罹患率と人口・社会経済的因子との関係に関する研究 / Demographic and socio-economic factors associated with incidence of tuberculosis in urban area in Japan

Incidence rates of tuberculosis in 13 major cities in Japan were calculated by ward from national tuberculosis surveillance data 2002-2006. To analyze the association with incidence of tuberculosis, 16 demographic and socio-economic variables were selected from census and municipal statistics.

Unemployment rate was strongly associated with incidence, smear positive incidence, smear negative incidence and incidence among all age groups ( $p < 0.001$ ). Rate of living alone ( $p = 0.019$ ), rate of living alone among elderly people ( $p = 0.016$ ) and crime rate ( $p < 0.001$ ) were also associated with smear positive incidence. Population density and number of restaurant (included coffee shop and bar) per population were significant factors in young age group ( $p < 0.001$ ). In middle age group, ratio of daytime population to sleeping population was significant ( $p < 0.001$ ). Age distribution was associated with decreasing rate of incidence. Proportion of less than 60 years old was negative associated factor of decreasing rate of incidence ( $p = 0.001$ ). On the other hand, proportion of more than 60 years old was negative factor of decreasing rate of smear negative incidence ( $p = 0.006$ ). Rate of living alone ( $p = 0.035$ ) and unemployment rate ( $p = 0.026$ ) were negative associated factors and ratio of daytime population to sleeping population ( $p = 0.013$ ) was positive associated factor of decreasing rate of smear positive incidence.

Demographic and socio-economic factors were associated with tuberculosis incidence. Indices that show socially vulnerable and poor segment (unemployment rate, rate of living alone) were important factors for urban tuberculosis. In young and middle age group, factors that show chance of contact with others were significant (population density and number of restaurant per population). [Uchimura K, Kato S, Ohkado A,

Yamada N, Shimouchi A, Ishikawa N]

## 3. 大都市における結核罹患率推移と人口流動との関係の分析 / Analysis of the relationship between trends of TB incidence and population fluidity in large cities

2002年から2006年の結核発生数を13大都市について区別に集計した。集計は全結核、喀痰塗抹陽性肺結核初回治療、菌陰性結核につき年齢階級別に行った。人口については各市の毎年の人口統計からとった。人口流動、人口密度などの人口統計、結核罹患に関係が強い社会・経済データは2005年の国勢調査よりとった。人口データをもとに年齢別罹患率を算出した。罹患率は高齢になるほど高い傾向があるため地域間の年齢構成の影響を減ずるため、2002年の日本人口を基準として直接法による調整を行った。2002年から2006年にかけての罹患率の増減推移と、地域の1日の人口流動（昼間／夜間人口比、通勤人口流入率）との関係を調べた。分析には他の因子の影響を考慮し、人口密度や失業率などの社会経済因子を加えた重回帰分析を行った。全結核と菌陰性結核については罹患率増減推移について人口流動との関係は見出せなかった。喀痰塗抹陽性肺結核初回治療罹患率については昼間／夜間人口比、通勤人口流入率ともに5%水準で統計的有意性をみた(それぞれ $p = 0.035$ ,  $p = 0.040$ )。すなわち昼間人口の方が多い地域／通勤人口の流入が大きい地域では罹患率減少が鈍いという関係であった。[内村和広、加藤誠也]

## 4. 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 / Collaboration situation analysis of tuberculosis control program in Asian metropolitans

【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（ハノイ、ソウル、台北、ジャカルタ、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、結核患者経過図（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】ハノイ市、ソウル市、台北市、ジャカルタ及び東京都で共同研究を実施した。現在東京都で得られた情報をまとめている。2011年6月に東京で開

催される共同調査会議以降は、各都市における研究結果を集約し、互いに学びあえる部分について検討する予定。[大角晃弘、山崎明美、宮下裕美子、浦川美奈子、加藤誠也]

#### 5. 米国における結核医療の総合病院への統合過程に関する研究 / Study on integration process of tuberculosis medicine to general hospitals in USA

【目的】本邦における結核病棟制度の今後を考える上での資料とするため、米国における結核医療の総合病院への統合過程について調査する。

【方法】文献のレビュー。

【結果】米国における結核医療の総合病院への統合は1970前後～1980年初頭までの約10年間をかけて進行しほぼ完了した。個々の例で見た場合結核医療の総合病院への統合においては、結核医療の質や検査の質の確保、外来治療体制の確立、長期療養施設の利用、事前の個別的計画、段階的移行、職員教育、政府の補助が重視されていた。

【考察と結論】結核医療サービス提供を変更することは同時に結核対策を変革することでもあり、日本における結核病棟制度の見直しは同時に結核対策の改革改善の機会でもある。[伊藤邦彦]

#### 6. 治療に非協力的な結核患者への法的強制力に関する研究 / Study on legal enforcement for non-adherent tuberculosis patients

【目的】治療非協力者への強制措置発動の条件を調査し、治療に非協力的な結核患者に対する強制措置制度構築のための基礎資料とする。

【方法】主に米国文献を中心としたレビュー。

【結果】強制措置の条件として、強制措置の目的の妥当性、強制措置の有効性の科学的見込み、個別アセスメント、有意なリスクの存在、比例原則、least restrictive alternative の原則、適正手続きが挙げられた。

【考察と結論】本邦での強制措置制度構築のためには、現在よりも幅広い患者支援の提供など多くの課題が解決されねばならない。[伊藤邦彦]

#### 7. 欧米低蔓延国における難民外外国人結核スクリーニングの現状 / Tuberculosis Screening for Foreigners other than Refugees and Asylum-seekers in European, North American, and Oceania Countries

【目的】欧米諸国における難民以外の外国人入国時結核スクリーニングの現状を調査しわが国での外国人結核対策立案の際の基礎資料とする。

【方法】文献および各国政府の web site 検索

【結果】ほとんどの国では外国人結核スクリーニン

グの主な対象は難民である。難民以外の一時的滞在者を入国時スクリーニングする国はノルウェー・オランダ・UK・カナダ・ニュージーランド・オーストラリアなど一部の国で、あまり多くない。アメリカでは永住申請者のみをスクリーニング対象にしている。入国時のスクリーニングの方法もさまざまであるがうまく機能していない例が多い。胸部レントゲンによる一律の入国時スクリーニングの結核対策としての有効性は不明で一部では疑問視されている。

【考察と結論】入国時スクリーニングが外国人結核対策の世界標準であると考えるのは正しくない。地域的取り組みを含めたより広い視野で外国人結核対策に取り組んでいく必要がある。

[伊藤邦彦、豊田恵美子（国立病院機構東京病院）]

#### 8. 結核病床と第二種感染症病床に関する調査 / National survey of tuberculosis units and the class-2 infectious disease unit

【目的】結核病床と第二種感染症病床の実態を調査し、第二種感染症病床の結核への使用の可能性および結核病床施設基準を考案する際の資料とする。

【方法】1)医療状況が近似しているドイツの結核病床の状況視察、2)わが国の施設状況調査について第二種感染症病床を含む30箇所程度聞き取り実地検分調査、3)結核病床・感染症病床全国アンケート調査。

【結果】ドイツの結核病床の視察では、空気感染に対する陰圧化や換気などの特別な設備は殆どなく病室のドアを air-tight にしている程度であり、換気設備などに予算を投じるよりも早期発見に努めるべきであるという方針であった。

聞き取り調査では総じて結核病床の施設や患者管理の実態はきわめて多様であったが、筧や米国 CDC の推奨する理想的な状態からは程遠いことが多かった。全国アンケート調査では第二種感染症病床を対象にした結核入院治療の場としての可能性の観点からの調査と、結核病床を対象とした管理および設備面の現状調査を行った。第二種感染症病床アンケート調査では、実際に結核ないし結核疑い患者の入院収容に使用している場合も少なくないがいずれも緊急退避的な臨時手段であることが多く第二種感染症病床での結核入院治療に前向きな病院は少数であり、その理由も様々であった。結核病床のアンケート調査結果は、聞き取り調査の結果を全国レベルでさらに確認する結果となった。[伊藤邦彦、加藤誠也、筧淳夫（国立保健医療科学院）、永田容子、浦川美奈子、斉藤ゆき子（複十字病院）]

## 疫学情報室・疫学情報センター

### 概要

2008年9月、疫学情報室ならびに疫学情報センターが開設された。そ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疫学情報センターが開設された。疫学情報センターの目的と使命は次の2つである。(1)国の結核登録者情報システムの運用を支援する。(2)わが国の結核対策を支援するために疫学情報を提供するとともに、結核の統計を集計解析しその結果を還元する。

なお、疫学情報センターの研究員はまた臨床・疫学部の研究員として研究活動も行っており、臨床・疫学部とは強固な協働研究体制の下で結核サーベイランス情報の解析にあたっている。

### 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. 結核登録者情報システム（システム改善に関する検討）／Nationwide computerized tuberculosis surveillance system (Research on systems improvement)

【目的】これからの結核対策に有用な結核サーベイランスシステムの構築を目指す。

【方法】結核システムから得られる情報を分析し、その結果を基に課題を整理し、システム変更案を提示した。2009年9月に「結核登録者情報システム研究会」を開催し、研究所、県市・保健所、医療機関、結核病学会治療委員会代表らと変更案について協議した。

【結果】①機能、②出力、③入力環境、④NESID(Web)、⑤接触者管理システム、に分けて整理した。①では現在1保健所に1端末であるのを複数の端末で処理可能とすること、別に行っている感染症2類の入力と登録者情報システムへの入力をリンク（2類→登録者情報システムへ）させることを提案した。②では、クイック検索や詳細検索など、何を対象にしているのか分かりにくい点が多く検索機能の改善を提案した。③では、入力画面のタブごとに、登録までの状況からコホート入力まで詳細に改善指示をまとめた。ここで2009年2月に改正された医療の基準をどのようにシステムに反映させるべきか詳細な提案

を行った。④ではNESIDに出力される月報や年報の帳票について多少の変更を求めた。⑤の接触者健診管理システムでは、市内全保健所でこのシステムを活用している京都市から意見を聴取し改善案をまとめた。

【考察と結論】結核サーベイランスから得られる情報はわが国の結核対策に不可欠の重要な情報であるが、その信頼性や精度は、システムの構造にも影響される。ここで成果は、登録者情報システム改善(案)として要望書にまとめ、厚労省結核感染症課に提出した。[大森正子、伊藤邦彦、内村和広、山内祐子、大武岸次、磯角和枝、星野斉之、吉山 崇、村上邦仁子、下内昭、加藤誠也、石川信克、その他内外関係者]

##### 2. システム情報の精度に関する研究／Research on quality of data obtained through the system

##### (1) コホート法による治療成績の精度の検討／Observation on the quality of treatment outcome by cohort analysis

【目的】2007年より、結核サーベイランスシステムは結核登録者情報システムとして改訂され、コホート法による治療成績の判定方法も新しいものになった。治療成績判定の精度向上を目的に、判定結果に影響する要因を検討した。

【方法】都道府県・政令指定都市別にコホート法による治療成績を比較検討し、判定区分の特徴と課題を検討した。2007年年報情報から2006年に新規に登録された喀痰塗抹陽性肺結核初回治療9,784名を分析対象とした。新判定区分は、「治癒」「完了」「完了\*」「死亡」「失敗」「脱落1」「脱落2」「転出」「12月を超える1」「12月を超える2」「判定不能1」「判定不能2」「判定不能3」「判定不能4」「判定不能5」の15区分である。この区分別に64都道府県・政令指定都市（県市）の判定結果を格差という視点で分析した。ローレンツ曲線に描くとともに、ジニ係数を計算した。

【結果】15区分のなかでジニ係数が最も小さかった（格差小）のは「死亡」の0.15、次いで「完了」の0.17、「12月を超える2」の0.27であった。逆にジニ係数が最も大きかった（格差大）のは「脱落1」の0.79であった。「脱落1」ではゼロ%という県市が42(65.6%)も存在したのに加えて、他に比べ突出している県(6.5%)もみられた。全体にローレンツ曲線の対角線からの離れ具合と歪みは、判定値(%)が極端に大きい県市の存在よりも、判定値(%)がゼロである県市の存在の影響が大きかった。対象数が少ない判定区分では値(%)がゼロになる県市数は当然ながら多

く、結果としてジニ係数は大きくなった。ただし、対象数が少なくとも人口動態的な結果を反映している「死亡」や「転出」ではジニ係数は0.15(n=1846)、0.36(n=295)と小さく、“60日以上の治療中断があったか否か”など今回新たに採用した情報を根拠に判定している「脱落2」や、治療開始時期の入力はあるがそれに対応する化療内容が未入力など保健所での入力状況に起因する「不能2」など人為的な影響が大きい区分でのジニ係数は、0.79(n=80)、0.71(n=415)と大きかった。

【考察と結論】治療成績判定のばらつきを格差係数から検討し、人為的な要因の強いもので格差が大きいたことが明らかになった。情報の精度とそれに関係する要因を明らかにすることは今後の治療成績の向上につながると考えられる。[大森正子、星野齊之、内村和広、山内祐子、吉山崇、伊藤邦彦]

## (2) 長期治療者の実態と情報の精度／Research on the cases with long treatment and quality control of inputted data

【目的】2007年導入の新コホート判定「12か月を超える治療」の検証を通して、保健所で入力されたサーベイランス情報の精度管理と長期治療者の背景要因の解明を目的とする。

【方法】2007年結核年報情報を用い、2006年に名古屋市で新規登録された喀痰塗抹陽性結核患者299名を対象に分析した。この内、長期治療に関する幾つかの項目に合致した42名については、保健所でサーベイ情報を再確認し追加・修正するとともに、長期化要因について調査した。調査は2008年12月～2009年1月に行った。

【結果】「12か月を超える治療」の割合は、全国の12.3%に対し名古屋市では10.4%とやや小さかった。治療は、9か月治療とそれに1か月追加した治療、6か月治療とそれに1か月追加した治療、1年治療の順に行われていることが明らかになった。42名中サーベイランス情報に追加・修正があったのは、薬剤感受性検査結果で16名(38.1%)、治療中の複数月分の菌情報や治療状況で13名(31.0%)であった。PZA,INH,RFPの使用状況も16%～19%に、治療開始時期は4名(9.5%)に、治療終了時期も3名(7.1%)に追加・修正があった。結果、治療成績(15区分)は9名(21.4%)が異なり、「結核の統計」に用いられている8区分でも、7名(16.7%)が異なる分類になった。調査結果、367日以上の治療が実施された36名(長期)とその他263名(短期・他)を比較すると、性・年齢に違いはなかったが、再治療、合併症、薬剤感受性、治療継続状況に違いがみられた。

長期治療では、再治療16.7%(調査後19.4%)、糖尿病41.7%(調査後44.4%)、薬剤耐性47.2%(調査後86.1%)、INH,RFPの中止14.3%、11.4%(調査後両14.3%)であったが、短期・他は、再治療5.7%、糖尿病19.0%、薬剤耐性7.0%、INH,RFPの中止1.6%、0.4%であった。

【考察と結論】サーベイランス情報の精度管理の重要性と入力上注意すべきポイントが理解できた。また、1年治療の場合「完遂」情報の入力の仕方でも治療成績が異なるというシステムの課題も明らかになった。長期治療36名中副作用(36.1%)による治療中断が長期化要因の中では最も大きかったが、83.3%は調査時(2～3年間)までに治療を完遂している実態から、今後は、いつまで治療を継続すべきかの検討が望まれる。

[大森正子、土屋博信、平光良充、氏平高敏]

## (3) サーベイランス情報の精度向上の実践的研究／Research on the cases with long treatment and quality control of inputted data

【目的】2007年から結核システムが新しくなり、HIV・薬剤耐性など中央で集計可能となった。信頼ある分析結果を還元できるよう結核サーベイランス情報の精度向上策を検討する。

【方法】情報の確認：HIV陽性、0歳0か月の年齢、100歳以上の年齢、乳幼児の矛盾する職業、活動性ならびに潜在性結核感染症(LTBI)で矛盾する治療内容の者について、保健所に確認を求め、間違いの場合は正しい情報への修正を求めた。技術支援：2007年から研修・Webを通しQ&A、活用方法等を指導・公開してきたが、2009年は自治体への事務連絡で指導を行った。普及啓発：結核・公衆衛生関係誌への論文等にてサーベイランス情報の精度管理の重要性を訴えた。研究会：内外の疫学・臨床・保健所関係者と精度向上策も含めたシステム更新案をまとめた。

【結果】年報情報の修正：確認の結果、HIV陽性は2007年75人→57人、2008年82人→67人に変更した。2008年のLTBI含む0歳0か月は30人→16人に変更した。確認は年報集計後に実施されたが厚労省の公式発表および『結核の統計』には修正結果が反映された。2007年と2008年の経験から研究会で入力時のチェックを強化する更新案をまとめた。しかし現在まで更新はなく、2009年は年報集計途中で保健所にHIV陽性、0歳0か月、100歳以上、矛盾する職業・治療薬の者の確認を求めた。現在96%の確認が終了し38%に修正の必要があった。100歳以上の誤りはなかった。薬剤感受性検査：2007年から2008年にかけて入力率に改善がなく、2009年は事務

連絡にて県市別入力率等を知らせるとともに、2009 年年報集計前に自治体あて入力状況の確認方法、入力時の留意点を記した文書を送付した。その結果、2007 年、2008 年、2009 年の肺結核中培養結果把握率は 64%、63%、75%、培養陽性中感受性検査結果把握率は 42%、46%、63%と 2009 年で向上した。ちなみに感受性検査結果把握中 MDR の割合は 1.2%、1.1%、0.8%である。

【考察と結論】システム入力方法の周知に自治体の担当者に直接伝える介入策は効果が高かった。システム更新時、エラー回避策に加え現場に配慮したシステムを提案すべきである。最後に、サーベイランス情報に基づく分析結果の積極的な提供は、サーベイランスの重要性を理解し情報の精度向上に繋がると考える。[大森正子、内村和広、山内祐子、大武岸次、磯角和枝、伊藤邦彦]

## 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

【目的】毎年ほぼ同じ時期に作成される結核サーベイランス年報情報を単に統計の提示に終わるのではなく、本邦の結核疫学を疫学研究の視点で分析し、広く研究者から一般に公開することを目的とする。この研究は、疫学情報センターの使命と捉えている。

【方法】2008 年および 2009 年結核登録者情報調査年報情報を用い結核疫学状況の分析を行った。分析は次の 10 のテーマに分けて行った。①結核発生動向調査速報、②外国人結核、③小児結核、④高齢者結核、⑤患者発見、⑥診断時病状(1)、⑦診断時病状(2)、⑧治療(1)、⑨治療(2)、⑩治療成績と死亡。「結核年報 2008 Series」は雑誌「結核」に毎月「情報」として掲載されたが、「結核年報 2009 Series」は、「資料」として投稿した。結核年報 Series からの情報は、結核病学会の著作権に配慮し、雑誌「結核」に掲載後、日本語版、英語版双方から内容も調整し、疫学情報センターHP を通して提供された。

【結果】別途「結核年報 2009 Series」より①～⑨について報告する。

【考察と結論】結核サーベイランス情報を用いて疫学状況を分析するためには、情報の信頼性、妥当性を考慮しつつ分析しなければならない。情報の入力率や精度に問題があれば、集計解析結果は罹患構造の変化を正しく示すことはできないからである。一方、結核サーベイランス情報は毎年統計がだされ、

モニタリングの機能を持っている。情報の特徴を熟知した者が、分析結果を十分に検討し、結核の研究ならびに結核対策のために疫学情報を提供することは、結核制圧のためにも不可欠なものとなるであろう。[大森正子、伊藤邦彦、内村和広、山内祐子、吉山 崇、下内 昭、大武岸次、磯角和枝、山本弥生、星野齊之、加藤誠也]

#### ① 結核発生動向速報 / Summary of TB notification statistics in 2009

1962 年に人口 10 万対 402.3 を数えた結核罹患率（罹患数は 383,773 人）は、2009 年には 19.0（罹患数は 24,170 人）までに低下した。罹患率は、1970 年代まで年 10%～11%の速さで減少したが、1980 年代には年平均約 3.5%となり、1999 年の緊急事態宣言で一時上昇しその後減少は加速したものの、2008 年から 2009 年にかけては 2.1%と小さな減少であった。1999 年と 2009 年の性・年齢分布をみると、若い成人にみられる小さなピークと高齢者にみられる大きなピークの 2 峰性の分布は変わらなかったが、高齢者のピークは時間の経過分、より高齢へと移動していた。潜在性結核感染症(LTBI)治療対象者は、2009 年 4,119 人で前年より 14.8%減少した。LTBI の年齢分布も 2 峰性の分布が認められ、2009 年は 0～4 歳と 25～49 歳にピークがあった。肺外結核で最も多いのは胸膜炎、次いで他のリンパ節結核であるが、胸膜炎が男性に多いのに対して他のリンパ節結核は女性に多かった。[同上]

#### ② 外国人結核 / TB in foreigners

1998 年から 2009 年にかけて新規に登録された外国人結核患者は 2.1%から 4.0%へ約 2 倍になった。全結核患者を分母（国籍不明を除く）に外国人結核患者の占める割合を年齢階層別にみると、20 歳代では 1998 年の 9.1%から上昇を続け、2008 年には 26.3%、2009 年には 25.4%となった。国際化を反映し様々な国からの入国者が日本で結核を発症しており、2009 年、全外国人結核患者 938 名の出身国数は 38 ヶ国に及んだ。ただし、中国(28.4%)、フィリピン(23.6%)、韓国(13.8%)の出身者で 65%以上が占められていた。外国人結核患者の職業を多い順にみると「他常用勤労者」が 220 人 (23.5%)、次いで「生徒・学生」が 209 人(22.3%)であった。ただし、男性では「他常用勤労者」が 134 人 (32.4%)と最も多いのに対し、女性では「無職・その他」が 114 人 (21.8%)と最も多かった。なお、年代別では 20 歳代で最も多いのが「生徒・学生」の 159 人(37.2%)、30 歳代では「他常用勤労者」の 56 人(23.0%)、40 歳代では「無職・

その他」の 29 人 (28.2%) であった。[同上]

### ③ 小児結核/Childhood TB

2009 年における小児結核罹患率は人口 10 万対 0.43、新登録患者数 73 人で罹患率、患者数ともに史上最低値を記録した。小児結核では、肺結核が 46 人(63.0%)、肺外結核が 27 人(37.0%)で、肺外結核が多かった。肺外結核の中でも重篤な小児の結核性髄膜炎は 2006 年に初めてゼロを記録し 2008 年まで患者発生がなかったが、2009 年には 3 年ぶりに 1 人の患者発生があった。粟粒結核も 2009 年には 4 人の患者発生があった。発見方法は、医療機関発見 33 名 (45.2%)が最も多く、次いで家族接触者健診が 24 名 (32.9%)であった。なお、学校健診発見は 1 名であった。73 人の小児結核患者のうち外国籍患者は 3 人で 2008 年の 5 人よりも減少した。小児結核発生ゼロ県は 27 県 (前年 14 県) と大幅に増加した一方、大阪府 13 人、東京 11 人、神奈川 7 人と、この 3 地域で全体の 42.5%を占めた。BCG 接種率 (接種歴不明を除く) は、小児結核患者で 79.5%と、2008 年の 83.1%よりもやや低下した。[同上]

### ④ 高齢者結核/Elderly TB

新登録結核患者に占める 65 歳以上の高齢者の割合は、1987 年から 2009 年にかけて 36.8%から 58.0%へと 1.6 倍の拡大をみたが、80 歳以上では 7.9%から 28.8%へ 3.6 倍に拡大した。診断時菌が確認された割合はより高齢者ほど高く、65~74 歳肺結核で 82.3%、75~84 歳で 89.2%、85 歳以上では 93.3%であった。一方、加齢とともに有空洞割合は低下していたが、拡がり 3 は増加していた。有症状発見者の中でも呼吸器以外の症状のみという結核患者は、15~64 歳の 10.9%に対し、65~74 歳では 15.9%、75~84 歳では 21.3%、85 歳以上では 22.7%と加齢とともに拡大した。他疾患で入院中に発見された者は 65~74 歳で 12.3%、75~84 歳で 16.8%、85 歳以上で 21.0%であった。治療開始から 1 年(365 日)以内の死亡は 27.6% (結核死 8.6%、結核外死 19.1%)、3 か月 (90 日) 以内の死亡は 15.5% (結核死 6.8%、結核外死 8.7%) であり、死亡はかなり早い時期に起こっていた。[同上]

### ⑤ 患者発見/Case finding

「症状受診」による発見は 61.5%であった。「接触者健診」による発見は全体としては少ないが、0~14 歳では 43.8%を占め、同年層の「症状受診」による患者発見 45.2%と同程度であった。20~59 歳では「接触者健診」による発見割合は 5%前後 (3.6~6.1%) であった。80 歳未満では、より長期受診の遅れが多

く、特に働き盛りの年齢層で受診の遅れが長かった。2 か月以上の受診の遅れは 40~44 歳で 38.1%、45~49 歳で 33.2%である。発見時職業では、20~59 歳の女性患者のうち看護師・保健師が占める割合は 10.2%で前年の 9.3%よりも微増しており、患者実数でも 300 人から 322 人と増加した。教員・保育士では「職場健診」で発見される割合が 54.0%と最も多く、「症状受診」で発見される割合は 33.3%と最も少なかった。医療職も「職場健診」発見が 40.6%と多かったが、「家族以外の接触者健診」による発見も 10.2%みられた。職場健診発見の多い教職・医療職では、他の職業に比べ、肺結核中有空洞かつ喀痰塗抹陽性者の割合は小さく、患者は早期に発見されていると考えられた。[同上]

### ⑥ 診断時病状(1)/Condition of TB(1)

肺結核中菌陽性割合は、1979 年の 25.7%から 2009 年は 82.7%となった。菌陽性割合および喀痰塗抹陽性割合を性別、年齢別にみると、これらの割合は男女ともに加齢とともに増加した。一方、40 歳代、50 歳代では男性の方が女性より菌陽性割合は大きく、特に 50 歳代男性の喀痰塗抹陽性割合は大きかった。同様に、肺結核患者の X 線所見では、広汎空洞型 (I 型) が男性の 45~64 歳でやや多く、50~54 歳では 5.1%であった。II 型は特に男性の 50 歳代で突出して多かった。拡がり 3 は男女ともより高齢者ほど多く、逆に拡がり 1 (特に III 型の拡がり 1) は若年者ほど多かった。30~59 歳で有空洞でかつ喀痰塗抹陽性の者は、発病した場合、周囲に感染させる危険性の高い者が多いと推察されるが、この割合は、男性の臨時・日雇で高く 52.6%、女性は無職で高く 24.9%であった。[同上]

### ⑦ 診断時病状(2)/Condition of TB(2)

2009 年新登録結核患者で「HIV 合併あり」と報告された患者数は 52 人であった。うち外国人は 26.9%である。2007 年~2009 年の 3 年分をあわせてみると、男性 155 人に対し女性は 21 人で、女性では日本人は少数 (19.0%) であるが、男性では日本人が多く (85.8%) を占めた。全般的に年齢は 30-44 歳に特に多く集まっているが、男性では 60 歳以上も 9.7% (15 人) あった。糖尿病合併は全体で 12.6%、男性 14.5%、女性 9.5%であった。なお糖尿病合併「あり」の空洞型の割合はより高く 43.3% (なし・不明は 31.3%) であった。2009 年における新登録中培養検査結果の入力率は 74.8% (2007 年は 63.8%、2008 年は 62.3%)、培養陽性例中薬剤感受性検査結果の入力率は 63.5% (2007 年は 41.8%、2008 年は 45.7%) と前 2 年に比

して向上しているが、未だ十分とは言い難い。2007年～2009年の3年間を通してみた初回多剤耐性率は男女とも20歳代で最も高く、男で1.6%、女で1.9%であった。外国人について3年間の耐性率を性・年齢階層別にみると、初回多剤耐性率は男女とも20歳代で高く、男で6.2%、女で7.2%であった。この割合は、日本人と外国人をあわせた20歳代の多剤耐性率に比べ3.9倍、3.8倍である。[同上]

#### ⑧ 治療(1)／Treatment of TB(1)

2009年、再治療患者は治療歴不明410人を除き、1,751人(7.4%)であった。再治療の割合は20歳代前半では3.2%であったが、加齢とともに増加傾向を示し80歳代前半で最も大きく9.3%である。前回治療開始年が同年の2009年も含めると再治療者の12.8%、224人は前回治療開始後2年以内に再発(中断後の再発を含む)していた。治療開始時治療内容について、PZAを含む4剤処方、80歳以上で急速に減少するが、15～79歳では77.2%(不明を除くと80.8%)であった。結核の診断後、死亡等で治療を開始しなかった者の割合は75歳以上で2%を超え、90歳以上では5.6%であった。2009年年報情報を用い2008年の新登録結核患者を追跡した。治療開始時にPZAを含む治療を開始し、治療を「完遂」した者について、PZA服薬期間を観察すると、2カ月間服用した者の割合は90.1%であった。治療を完遂した者でも9.9%はPZAを2カ月間服用できなかった。[同上]

#### ⑨ 治療(2)／Treatment of TB(2)

2009年の新規登録肺結核患者18,912人の治療開始時受療状況は、入院(結核の治療を主たる理由とする入院)55.7%、他疾患入院(結核以外の疾患を主たる理由とする入院)7.0%、外来(通院)35.0%であった。入院および他疾患入院の割合は高齢になるほど増加した。2009年年報データを用いて、2008年新登録結核患者を追跡した。結核による入院治療が実施された者のうち、退院日が入力された者の入院期間(実際には死亡による退院でも退院時期が入力してある場合には分析の対象となっている)の中央値は、肺結核喀痰塗抹陽性再治療で最も長く78日、最も短かったのは肺結核菌陰性結核の36日であった。同コホートで2009年末までに治療を完遂した者と治療継続中の者を対象に、治療期間(中央値)を算出した。治療期間の中央値は全結核では272日であったが、肺結核喀痰塗抹陽性再治療で最も長く286日、最も短い肺結核菌陰性結核で198日であった。INHを含む治療を開始し、終了の理由が「完遂」であった者16,783人中、治療終了までINHを中断な

く継続して使用した者は91.3%、INHの使用を途中で中止(以後、服薬再開はせず)した者は2.6%であった。RFPを含む治療を開始し、治療を「完遂」した者16,745人では、治療終了までRFPを中断なく継続して使用した者は92.3%、RFPの使用を途中で中止(以後、服薬再開はせず)した者は1.2%であった。[同上]

#### ⑩ 治療成績と死亡／Treatment outcome and TB deaths

2009年年報データを用いて、2008年新登録肺結核患者についてコホート法による治療成績を観察した。「治癒」と「完了」をあわせた「治療成功」は、『喀痰塗抹陽性初回治療』で47.7%、『喀痰塗抹陽性再治療』で42.6%であり、『菌陰性結核』では53.9%であった。「脱落中断」の割合は、『菌陰性結核』で大きかったが、特に治療期間が標準治療期間に満たない「脱落2」の割合が大きかった。「12か月を超える治療」の割合は、『喀痰塗抹陽性再治療』では15.3%と大きく、『菌陰性結核』(7.0%)の2倍以上である。喀痰塗抹陽性初回治療者8,999人について年齢階層別に治療成績を比較すると、年齢で「死亡」の割合が大きく異なり、20歳代、30歳代では0.9%、0.6%と小さいが、70歳代、80歳代、90歳以上では23.0%、35.0%、46.7%と大きくなった。2009年年報データより、2008年に登録された新登録全結核患者24,571人は、1年以内に累積で17.3%(4,251人)が死亡していた。1年以内に死亡した全結核患者4,251人の中では、1か月以内に31.7%(前年30.3%)、2か月以内に46.0%(前年45.9%)、3か月以内に56.5%(前年56.4%)が死亡した。[同上]

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

#### (1) 高齢者結核の動向／TB epidemiology in elderly group in Japan

【目的】わが国の高齢者結核の動向を明らかにし、今後の課題を検討することを目的とする。

【方法】動向については、1987年以降の結核サーベイランス情報を用い、患者の特徴については2008年年報情報を用いた。

【結果】1987年に、高齢者の中で最も低い罹患率125.4(65-69歳)に対して最も高い罹患率192.8(80-84歳)は1.5倍であったが、2008年では、最も低い罹患率24.1(65-69歳)に対して最も高い罹患率97.3(85歳以上)は4.0倍となった。高齢者の症状は、呼吸器以外の症状のみも多く、この割合は15-64歳の16.0%に対し、65-74歳で19.5%、75-84歳で23.2%、

85歳以上で27.5%と、加齢とともに増加した。高齢者では受診の遅れは短い、診断は遅れる傾向がみられた。高齢者では有症状受診以外に、他の疾患で通院中(11.5%)、あるいは入院中(15.8%)に発見される割合が高く、特に入院中発見の割合は、65-74歳の11.7%に対し85歳以上では20.1%であった。1年(365日)以内に死亡する者は、65-74歳で15.2%、75-84歳で25.5%、85歳以上で42.0%と加齢とともに増加したが、1年以内に死亡した者のうち3か月(90日)以内の早期死亡割合は、65-74歳で54.6%、75-84歳で57.7%、85歳以上で55.1%と、年齢で大きな違いはみられなかった。

【考察と結論】今後の高齢者結核対策を以下のようにまとめた。①診断の遅れ対策：他疾患による長期通院者には定期的に胸部X線検査を実施するとともに、他疾患による入院でも入院時には必ず胸部X線検査を実施する。②早期発見対策：高齢者施設入所者・通所者は定期的に胸部X線健診を実施し、健診で精密検査が指示された者では陳旧性陰影の人でも必ず詳しく検査するようにする。高齢者施設入所時には必ず胸部X線写真を撮り、既往歴、治療歴の記録も残す。入所者の毎日の確認事項に呼吸器症状を加える。施設から医療機関へ受診する時には、これらの情報を付記する。③入院治療者は入院中にADLの低下を起ささないようリハビリ等に注意する。④外来治療者は、服薬支援に地域連携をはかり患者のエンパワーメントを図るとともに最後まで服薬を見守る。⑤高齢結核患者ばかりでなく、高齢者が生活する家、施設、地域、そこで高齢者とともに生きる人々すべてに結核についての教育を心がけ、結核患者が発生した場合に、地域で支える基盤作りが大切である。[大森正子]

### 3. 結核サーベイランス情報からみた薬剤耐性結核に関する研究 / Research on the evaluation of tuberculosis control program

(1) 地域別肺結核患者の薬剤耐性率結果における結核サーベイランスシステムの有用性の検討—薬剤耐性率の代表性の観点から— / Discussing the usefulness of using the data from the nationwide tuberculosis surveillance system for the geographical difference on drug resistance rates—Consideration of the representativeness of the drug resistance rate in Japan—

【目的】結核サーベイランスから得られる薬剤感受性検査結果の情報について、その背景と課題を検討するとともに、地域別薬剤耐性率を比較検討する。

【方法】2007年～2009年の結核年報を用い、地域別に菌検査結果把握状況を評価し、薬剤感受性検査成

績を分析した。

【結果】登録者情報システム(サーベイランスシステム)における菌検査結果把握状況は2007年から2009年にかけて大きく改善し、肺結核患者中培養検査結果は63.8%から74.8%、培養陽性中薬剤感受性検査結果は41.8%から63.5%となった。3年間に肺結核で新規に登録された58,198人のうち培養陽性で薬剤感受性検査結果が把握された15,425人(26.5%)について耐性率を観察した。初回治療者の多剤耐性(多剤耐性結核)率は0.6%で、この割合は近畿地方が最も高く0.8%であったが、有意の差はみられなかった。INH耐性(複数薬剤耐性を含むすべてのINH耐性結核)の割合(全国4.5%)は、近畿地方と関東地方で有意に高く、それぞれ5.3%、5.2%であった。1剤以上に耐性であった者の割合は近畿地方で15.4%と有意に高かった(全国12.7%)。一方、再治療者1,326人の薬剤耐性率は、多剤耐性5.1%、INH耐性13.3%、いずれか1剤以上に耐性は22.2%であったが、特に地域差はみられなかった。

【考察と結論】全国電算化結核サーベイランスシステムから得られた結果を、日本を代表する薬剤耐性率として用いるためには、情報の把握率や薬剤感受性検査の精度管理等、克服しなければならない課題がまだ多くあり、今後も議論が必要である。

[大森正子、伊藤邦彦、内村和広、山内祐子、下内昭、吉山 崇、御手洗聡、石川信克]

### (2) 結核サーベイランス情報からみた薬剤耐性結核患者の背景 / The background of the TB patients with drug resistance bacilli based on the data from the TB surveillance system

【目的】薬剤耐性結核の患者背景を結核サーベイランス情報から解析し、結核対策の資料とする。

【方法】2007～2009年新登録肺結核患者58,198名中、培養陽性で薬剤感受性検査結果が把握された15,425名を対象に、背景要因別に多剤耐性率(MDR)、INH耐性率(複数薬剤耐性を含むすべてのINH耐性)、1剤以上耐性率を比較した。当該事項とその他の検定： $p < 0.01$ (\*\*),  $p < 0.05$ (\*), なし(N.S.)

【結果】全体ではMDR 1.0%、INH耐性5.3%、1剤以上耐性13.5%。＜性＞MDRは女が1.2%、男が0.9%(N.S.)。＜年齢＞MDRは20歳代で最も高く2.2%(\*\*)、次いで50歳代1.3%(N.S.)。0～19歳でINH耐性が8.5%(N.S.)、1剤以上耐性が23.3%(\*\*)と最も高かった。＜職業＞MDRが接客業2.6%(\*\*)、高校以上の生徒学生2.5%(\*)、家事2.2%(\*)。小中学生以下23人中4人(17.4%)がINH耐性(\*)。＜保険＞自費含む“その他”でMDR 2.8%(\*)、INH耐性10.0%(\*\*)、1

剤以上耐性 20.3%(\*\*)。<国籍>5 年以内入国外国人  
で MDR 7.0%(\*\*)、INH 耐性 14.0%(\*\*)、1 剤以上耐  
性 26.4%(\*\*)。<治療歴>再治療者で MDR 5.1%(\*\*)、  
INH 耐性 13.3%(\*\*)、1 剤以上耐性 22.2%(\*\*)。初回  
治療は、それぞれ 0.6%、4.5%、12.7%。<既治療年・  
内容>再治療者 1,326 人中前回治療年が 1990 年代は  
有意(\*\*)に高く、MDR は 14.2%(1970 年代 5.1%、1980  
年代 5.5%、2000 年代 6.9%)、INH 耐性は 26.4%(1970  
年代 15.4%、1980 年代 17.8%、2000 年代 12.3%)、1  
剤以上耐性は 37.2%(1970 年代 24.4%、1980 年代  
24.7%、2000 年代 23.2%)。前回治療が Z 含まず HR  
を含む治療で耐性率が高く、MDR 10.7%(\*\*)(Z を含  
む治療 6.6%、その他治療 2.5%)、INH 耐性 17.9%(\*)  
(Z を含む治療 13.8%、その他治療 14.4%)、1 剤以上  
に耐性 27.4%(\*)  
(Z を含む治療 24.0%、その他治療  
25.1%)。<発見方法>学校健診発見は MDR 4.7%(\*\*)、  
1 剤以上に耐性 24.5%(\*\*)。治療終了後の健康診断  
発見は MDR が 5.9%(\*)。

【考察と結論】再治療者の過去の脱落等治療状況は  
不明であるが、過去の治療内容が現在の耐性パター  
ンへ影響していることが示唆された。耐性率に国籍  
の影響は大きく年齢・職業・発見方法・保険等は、  
交絡因子を調整して、多変量解析を検討する必要がある。  
[大森正子、下内昭、伊藤邦彦、内村和広、山  
内祐子、吉山 崇、御手洗聡、石川信克]

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

#### 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

【目的】自治体における結核対策の活動の変化を視  
覚的に捉え、Plan-Do-See に役立てられることを目的  
とする。外国の研究者にもわが国の結核対策評価の  
資料を提供することを目的とする。

【方法】結核対策活動評価図の英語版を作成した。  
都道府県・政令指定都市別結核対策活動評価図を冊  
子形式にして、他の自治体との比較が容易にすると  
ともに、資料としての価値の向上を図った。都道府  
県・政令指定市内の保健所別結核対策評価図につい  
ても、冊子化が容易にできるような手順の開発を図  
った。結核対策活動評価図の中で使用している 2 つ  
の指標、「肺結核中培養結果把握率」と「肺結核培養  
陽性中薬剤感受性結果把握率」のクロス表を作成す  
ることで、菌検査結果把握の特徴を検討した。

【結果と考察】都道府県・政令指定都市別結核対策  
評価図の英語版の冊子は、2011 年 1 月に実施された  
International Joint Review of NTP, Japan の資料として

提供された。この結果、最も罹患率の高い大阪市と  
他の自治体等、外国からの研究者にも自治体間の罹  
患率の推移、疫学的背景、対策の特徴を容易に比較  
することが可能であった。県市内保健所別の冊子に  
ついては、結核対策活動評価図の掲載以外に結核管  
理図に使用している統計数値と指標値の一覧も掲載  
した。その結果、自治体内部で自ら活動を評価し、  
次年度の目標設定に有用であった。「肺結核中培養結  
果把握率(%)」と「肺結核培養陽性中薬剤感受性結  
果把握率(%)」のクロス表は、WHO で作成している  
「Treatment success rate (%)」と「DOTS case detection  
rate (%)」のクロス表(国別比較)にヒントを得たも  
のである。このクロス表は平均値に線を入れ 4 分割  
表になっているため、2008 年から 2009 年にかけて  
比較することで、自治体の努力の成果がベクトルの  
長さで比較できることに加え、自治体が 4 分割表の  
どこにあるかで、評価が容易になった。また、必然  
的に当該自治体の位置が曝されることになるが、競  
争原理も働き翌年の成果向上に繋がった。  
[大森正子]

### 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) Q&A の作成 / 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) 疫学情報センターへの質問への対応 / Correspondence to questions

疫学情報センターでは 2009 年 1 月から代表メー  
ルを設置し、広く案内したことから、電話・Fax の他  
にメールでの問い合わせが増えている。問い合わせ  
件数は、2009 年の 1 年間では計 123 件であったが、  
2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの 1 年間では計 247  
件であった。また問い合わせ元は、2009 年は県・市  
が 43.1%、保健所が 48.8%、その他が 8.1%、2010  
年度は県・市が 42.5%、保健所が 46.2%、その他が 11.3%  
とメールが多く使われるようになってから行政機関  
以外からの問い合わせがやや多くなった。なお、2010  
年度の 247 件のうち、メールは 199 件、電話は 37  
件(電話は記録されなかったものが多く、これ以上

である)、Fax は 11 件である。メールでの問い合わせ 199 件のうち、管理図・評価図を含め資料請求は 25.6%、結核システム入力に関する質問は 36.7%、データの意味・解釈等については 19.6%、その他疫学的・臨床的質問については 18.1%であった。

[内村和広、山内祐子、磯角和枝、大武岸次、大森正子、伊藤邦彦]

### (3) 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、大森正子]

## 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じたの還元／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、山内祐子、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]

### (4) 発生動向調査データ資料作成／Providing TB statistics at the request of municipal health services

結核研究所では昭和 50 年以降の結核登録者に関する定期報告、および昭和 60 年の結核電算化サーベイランス開始以降の結核登録者情報を管理している。定期報告については全国保健所からの報告帳票、電算化サーベイランスについては年報データである。

疫学情報センターでは、自治体および保健所から管轄地域の結核患者統計について作成の要求があれば、上記データをもとにこれを作成している。[内村和広]

## 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、2010 年からは全国自治体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。

[内村和広、大武岸次、磯角和枝、山本弥生、山内祐子、星野齊之、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図で示している。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。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、結核管理図同様、2010年からは全ての自治体に送付している。[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再リニューアル／Re-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再リニューアルした。Web ページ作成ソフト PHP に続き 2010 年 11 月に CMS を導入した。デジタルコンテンツ等の管理ができるようになり、アナリティクスによるウェブサイトアクセス解析レポートをだせるようにした。2009 年 4 月～2011 年 3 月までのページビュー数は 68,434 件であった。[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。2011 年 4 月時点での提供資料は、結核登録者情報調査月報、抄録 89 タイトル、結核の統計グラフィック 8 タイトル、学会教育講演、統計関連資料 27 タイトルで、2009 年 4 月から 2011 年 3 月までの資料利用総数は 5,411 部であった。研究所 1 階玄関ホールに結核登録者情報調査月報を毎月掲示している。[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) Uchimura K, Kato S, Ohkado A, Yamada N, Shimouchi A, Ishikawa N : Demographic and Socio-economic Factors Associated with Incidence of Tuberculosis in Urban Area in Japan. *Respirology* 14 (Suppl. 3) A233, 2009 (proceeding) .
- (2) Ohkado A, Murase Y, Mori M, Hasegawa N, Otsuka G, Nagamine M, Maeda H, Uchimura K, Ohmori M, Yamada N, Maeda S, Kato S, Mori T, Ishikawa N : Transmission of Specific Genotype Streptomycin Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the Tokyo Metropolitan Area in Japan. *BMC Infectious Diseases*. 2009 ; 9 : 138.
- (3) Wada T, Fujiwara S, Shimouchi A, Harada M, Ogura H, Matsumoto S, Hasa A : High transmissibility of the modern Beijing *Mycobacterium tuberculosis* in homeless patients of Japan. *Tuberculosis*. 2009 ; 89 : 252-255.
- (4) Kumaresan J, Prasad A, Alwan A, Ishikawa N : Promoting Health Equity in Cities through Evidence-based Action. *J Urban Health*. 2010 ; 87 : 727-32.

#### 2. 和文発表

##### <定期刊行物>

- (1) 小倉 剛, 手島建夫, 守谷欣明, 松崎義和, 内村和広, 青木正和 : 人間ドック健診を対象とした COPD 質問票のスクリーニング効果の検討. *日呼吸会誌*. 2009 ; 47(11) : 971-977.
- (2) 下内 昭, 甲田伸一, 廣田 理, 松本健二 : 大阪市の結核集団接触者健診の評価. *結核*. 2009 ; 84 : 491-497.
- (3) 石川信克 : 社会的弱者の結核. *結核*. 2009 ; 84 : 545-550.
- (4) 疫学情報センター : 結核年報 2008 Series 1. 結核発生動向調査速報. *結核*. 2009 ; 84 : 693-696.
- (5) 伊藤邦彦 : 病院看護師に対する定期的 QFT-2G 検査の発病予防効率. *結核*. 2009 ; 84 : 709-712.
- (6) 下内 昭 : 大阪市における都市結核問題への闘いと成果. *結核*. 2009 ; 84 : 727-735.
- (7) 疫学情報センター : 結核年報 2008 Series 2. 外国人結核. *結核*. 2009 ; 84 : 743-746.
- (8) 吉山 崇 : 6. 再発結核の薬剤耐性割合、結核療法研究協議会結果のまとめ. 第 84 回日本結核病学会総会シンポジウムIV. 最近の結核再発の現状と対策. *結核*. 2009 ; 84 : 778-780.
- (9) 疫学情報センター : 結核年報 2008 Series 3. 小児結核. *結核*. 2009 ; 84 : 795-798.

- (10) 石川信克：結核は流行している。複十字。2009；329：2。
- (11) 大森正子：結核の統計 2009 を読むーわが国の結核の現状と課題ー。複十字。2009；329：4ー7。
- (12) 石川信克：「過去の病気」だった結核に新しい流行の兆し。『家族と薬剤師と医師をつなぐ』くらしとからだ(季刊誌)。2009；61：16ー17。
- (13) 石川信克：過去の病気ではない「結核」。『脱メタボ・ライフ』の提案誌 すこやかファミリー。2009；7月号：6ー7。
- (14) 大森正子：わが国の結核対策の現状と課題(11)「結核の発生動向調査-これまでとこれから」。日本公衛誌。2009；56：530ー534。
- (15) 下内 昭：結核発病予防での取り組みー大阪市での成果ー。医療。2009；63：818ー821。
- (16) 吉山 崇：多剤耐性結核はどこまで治せるか。日本胸部臨床。2009；5：395ー404。
- (17) 吉山 崇, 工藤翔二：結核の治療指針2009-2010。medical practice。2009；26：1572ー1573。
- (18) 疫学情報センター：結核年報 2008 Series 4。高齢者結核。結核。2010；85：61ー64。
- (19) 山田万里, 大森正子, 神楽岡澄, 高尾良子, 佐藤和央, 福内恵子：新宿区保健所におけるリスクアセスメント表を用いた服薬支援。結核。2010；85：69ー78。
- (20) 吉山 崇：2。多剤耐性結核の治療成績。第84回日本結核病学会総会ミニシンポジウム V。日本における多剤耐性結核。結核。2010；85：128ー131。
- (21) 疫学情報センター：結核年報 2008 Series 5。患者発見。結核。2010；85：139ー142。
- (22) 疫学情報センター：結核年報 2008 Series 6。診断時病状(1)。結核。2010；85：213ー216。
- (23) 疫学情報センター：結核年報 2008 Series 7。診断時病状(2)。結核。2010；85：495ー498。
- (24) 疫学情報センター：結核年報 2008 Series 8。治療(1)。結核。2010；85：561ー564。
- (25) 下内 昭, 松本健二：接触者健診の実施方法に関する科学的根拠の検討ー大阪市の経験からー。結核。2010；85：585ー589。
- (26) 伊藤邦彦：米国における結核医療の総合病院への統合。結核。2010；85：615ー630。
- (27) 疫学情報センター：結核年報 2008 Series 9。治療(2)。結核。2010；85：643ー646。
- (28) 疫学情報センター：結核年報 2008 Series 10。治療成績と死亡。結核。2010；85：683ー686。
- (29) 松本健二, 三宅由紀, 有馬和代, 吉田英樹, 廣田 理, 甲田伸一, 下内 昭：潜在性結核感染症治療状況の検討。結核。2010；85：791ー797。
- (30) 大森正子：1。高齢者結核の動向ー結核サーベイランスよりー。第85回日本結核病学会総会シンポジウム III。高齢者結核の問題点。結核。2010；85：882ー884。
- (31) 疫学情報センター：結核年報 2009 Series 1。結核発生動向調査速報。結核。2011；86：127ー130。
- (32) 吉山 崇：多剤耐性結核への対応。呼吸器感染症最新知見 A to Z。化学療法の領域増刊号。2010；26S1：171ー178。
- (33) 吉山 崇：呼吸器疾患の70年を振り返るー日本胸部臨床とともにー 第1回 肺結核。胸部臨床。2011；70：70ー77。
- (34) 吉山 崇：院内感染対策について 日本結核病学会予防委員会報告の解説。保健師・看護師の結核展望。2010；48(2)：15ー20。
- <報告書等>
- (1) Uchimura K：WHO/UN-HABITAT report. Hidden cities：unmasking and overcoming health inequities in urban settings。2009；51ー52。
- (2) Ohkado A, Murase Y, Mori M, et al.：Transmission of Specific Genotype Streptomycin Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the Tokyo Metropolitan Area in Japan。Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) Report 2009。p.33ー43。
- (3) The WHO Centre for Health Development, Kobe, and United Nations Human Settlements Programme (UN-HABITAT) (Contribution)：Hidden cities：unmasking and overcoming health inequities in urban settings。WHO, The WHO Centre for Health Development, Kobe, and United Nations Human Settlements Programme (UN-HABITAT), 2010。(<http://www.hiddencities.org/report.html>)
- (4) 伊藤邦彦：低まん延状況における適性医療の確保。厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成21年度総括・分担研究報告書。2010年3月；108ー114。
- (5) 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活用。厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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)

- 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 144-197.
- (6) 吉山 崇：対策評価に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 198-202.
- (7) 下内 昭：低まん延化、地域格差状況下における対策の質の確保. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 250-260.
- (8) 疫学情報センター：平成 21 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 2008 年版」資料集 200 部を配付した。2010 年 3 月.
- (9) 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活用 (結核対策活動評価図, 管理図指標値等資料付き). 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 21 年度分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 1-126.
- (10) 下内 昭：我が国における外国人結核の発生状況と治療の実態把握及び必要な対策の検討 大阪市の場合. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 68-70.
- (11) 大角晃弘, 山崎明美, 加藤誠也：アジア大都市ネットワーク 21 (ANMC21)、アジア感染症対策プロジェクト アジア大都市結核対策合同調査研究. 2009 年度東京都結核対策調査研究報告書. 2010 年 5 月.
- (12) 伊藤邦彦：低まん延状況における適性医療の確保. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月 ; 150-178.
- (13) 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活用. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月 ; 192-222.
- (14) 吉山 崇：対策評価に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月 ; 223-272.
- (15) 下内 昭：低まん延化、地域格差状況下における対策の質の確保. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月 ; 299-320.
- (16) 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活用 (結核対策活動評価図、管理図指標値等資料付き). 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) 平成 22 年度分担研究報告書. 2011 年 3 月 ; 1-171.
- (17) 伊藤邦彦：低まん延状況における適性医療の確保. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 20~22 年度総合研究報告書. 2011 年 3 月 ; 69-77.
- (18) 伊藤邦彦：結核病床の実地調査. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月 ; 162-255.
- (19) 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活用. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 20~22 年度総合研究報告書. 2011 年 3 月 ; 97-112.
- (20) 吉山 崇：対策評価に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 20～22 年度総合研究報告書.  
2011 年 3 月 ; 113-121.

- (21) 下内 昭 : 低まん延化、地域格差状況下における対策の質の確保. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 20～22 年度総合研究報告書. 2011 年 3 月 ; 145-149.
- (22) 疫学情報センター : 平成 22 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 2008 年版」資料集 200 部を CD にて配付した。2011 年 3 月。

## II. 学会発表・講演

### 1. 国際学会

- (1) Ohmori M, Uchimura K, Yamauchi Y, Hoshino H, Wada M, Yoshiyama T, Ito K, Mori T, Kato S, Ishikawa N : The new tuberculosis surveillance system and its outcome in Japan. Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) ; Seoul, April 2009.
- (2) Ohkado A, Murase Y, Mori M, et al. : Transmission of Specific Genotype Streptomycin Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the Tokyo Metropolitan Area in Japan . Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) ; Seoul, April 2009.
- (3) Uchimura K, Kato S, Ohkado A, Yamada N, Shimouchi A, Ishikawa N : Demographic and Socio-economic Factors Associated with Incidence of Tuberculosis in Urban Area in Japan. 14<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology ; Seoul, November 2009.
- (4) Ohkado A, Murase Y, Mori M, et al. : Spread of specific genotype streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the Tokyo Metropolitan Area in Japan. 40<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health ; Cancun, December 2009.
- (5) Shimouchi A : DOTS expansion and trend of multidrug resistant tuberculosis rate in Osaka City, Japan, Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) ; Berlin, April 14-16, 2010.
- (6) 総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (2) 内村和広, 森 亨 : 感染伝播が不均一な集団に対する結核疫学状況分析のための数理モデルの研究. 第 84 回結核病学会総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (3) 大角晃弘, 村瀬良朗, 森 正明, 他 : 首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌 M 株の伝播状況. 第 84 回日本結核病学会総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (4) 大森正子, 星野齊之, 内村和広, 山内祐子, 吉山 崇, 伊藤邦彦 : 新コホート判定方式による治療成績—結果分析の一試み. 第 84 回結核病学会総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (5) 長嶺路子, 大森正子, 前田秀雄, 古屋博行 : 東京都における最近の結核の再発例の現状について第 84 回結核病学会総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (6) 大森正子, 星野齊之, 伊藤邦彦, 吉山 崇, 土屋博信, 平光良充, 氏平高敏 : 長期治療者の背景要因—結核サーベイランス情報の精度管理を通して. 第 68 回日本公衆衛生学会総会 ; 奈良, 2009 年 10 月.
- (7) 佐藤和央, 高尾良子, 池戸啓子, 平井美咲, 小柳淳, 島 史子, 福内恵子, 斉藤礼子, 長嶺路子, 大森正子 : 仮眠スペースを有する施設に寝泊まりしていた結核患者の状況. 第 68 回日本公衆衛生学会総会 ; 奈良, 2009 年 10 月.
- (8) 下内 昭 : ツベルクリン検査—必要か否か— Pro ツベルクリン検査は有用であり、特に小児や対象者の多い集団では QFT 等と相補的に用いるべき結核感染診断法である. 第 85 回日本結核病学会総会 ; 京都, 2010 年 5 月.
- (9) 大森正子 : 第 85 回総会シンポジウムⅢ. 高齢者結核の問題点 1. 高齢者結核の動向. 第 85 回日本結核病学会総会 ; 京都, 2010 年 5 月.
- (10) 内村和広, 加藤誠也 : 大都市における結核罹患率推移と人口流動との関係の分析. 第 69 回日本公衆衛生学会総会 ; 東京, 2010 年 10 月.
- (11) 山崎明美, 大角晃弘, 宮下裕美子, 加藤誠也, 他 : 東京都における高齢者と社会経済困難層の結核診断・治療過程の特性と予防対策. 第 69 回日本公衆衛生学会総会 ; 東京, 2010 年 10 月.
- (12) 草深明子, 成田友代, 前田秀雄, 山崎明美, 大角晃弘, 加藤誠也, 他 : 東京都における社会経済的困難層の結核対策—治療開始困難と治療継続促進要因の分析—. 第 41 回日本公衆衛生学会 ; 東京, 2010 年 10 月.
- (13) 梅木和宣, 飯淵秋恵, 若尾 勇, 益子まり, 大

森正子：川崎市簡易宿泊所居住結核患者への支援(1)～背景と実態～．第 69 回日本公衆衛生学会総会；東京，2010 年 10 月．

- (14) 飯淵秋恵，若尾 勇，梅木和宣，益子まり，大森正子：川崎市簡易宿泊所居住結核患者への支援(2)～保健師活動の視点から～．第 69 回日本公衆衛生学会総会；東京，2010 年 10 月．
- (15) 大森正子，内村和広，山内祐子，大武岸次，磯角和枝，伊藤邦彦：結核サーベイランス情報の精度向上への取り組み．第 69 回日本公衆衛生学会総会；東京，2010 年 10 月．
- (16) 石川信克：講演「最近の結核について ～最近の結核発生・診断・治療を含めた対策について～」．埼玉県保健福祉教育分野の区市町村職員・教員対象；さいたま，2010 年 10 月 19 日．
- (17) 大森正子，大角晃弘，村瀬良朗，内村和広，鹿住祐子，前田伸司，川崎市健康福祉局健康安全室：クラスター形成に関連する背景要因—川崎市分子疫学事業より—．第 41 回結核・非定型抗酸菌治療研究会総会；東京，2010 年 12 月．
- (18) 大森正子，伊藤邦彦，内村和広，山内祐子，下内昭，吉山崇，御手洗聡，石川信克：地域別結核患者の薬剤耐性率結果における結核サーベイランスシステムの有用性の検討—薬剤感受性率の代表制の観点から—．第 41 回結核・非定型抗酸菌治療研究会総会；東京，2010 年 12 月．

## 2. 抗酸菌レファレンス部

部長：原田 登之

### 概要

当部は、免疫検査科、細菌検査科、結核菌情報科、病理検査科、実験動物科、および主任研究員で構成されており、主に結核対策に結びつく結核菌に関する様々な基礎的および応用的研究を行っている。新抗結核薬プロジェクトでは、種々の新規抗結核薬に関する研究を行った。免疫検査科では、免疫学的な結核感染診断法の評価、応用、および開発に関する研究を行った。細菌検査科では、薬剤耐性結核菌全国調査、薬剤感受性検査外部精度評価を行うと同時に、結核菌の電子顕微鏡による構造解析、新規菌検査法の評価・開発を行った。結核菌情報科では、結核菌型別に関する研究、分子疫学の研究、非結核性抗酸菌同定の研究、および病原体等の運搬に関する研究を行った。動物実験科では、動物実験の支援と共に BCG ワクチンの投与経路の影響に関する研究を行った。病理検査科では、過去の臓器の整理と結核感染動物の病理組織標本の作製を行った。

当部は上記の研究以外に、外部機関からの抗酸菌に関する各種検査もレファレンス業務として受託している。免疫検査科では、QFT-2G および QFT ゴールドの検査受託、ならびにこれら検査法の実技講習を行った。細菌検査科では、結核菌をはじめとする抗酸菌全般の薬剤感受性検査を受託し、同時に遺伝子あるいは生理・生化学的方法による抗酸菌同定検査を実施した。結核菌情報科では、RFLP 分析を用いた結核菌の型別、塩基配列分析による抗酸菌の同定、PCR を用いた結核菌と *M. bovis* BCG の鑑別を行った。

人事面では、以下の異動があった。平成 21 年 9 月 30 日付で菅原 勇研究主幹が退職した。平成 21 年 10 月 1 日付で原田登之部長が抗酸菌レファレンス部病理検査科長（事務取扱）との併任となった。平成 21 年 10 月 1 日付で青野昭男が複十字病院より異動し、細菌検査科主任に就任した。平成 22 年 1 月 31 日付で水野 悟研究員が退職、平成 22 年 3 月 31 日付で関口純一朗研究員が退職、平成 22 年 4 月 1 日付で福田麻美が研究員として採用された。平成 22 年 4 月 15 日付で樋口一恵科長代理が主任研究員に昇任した。平成 22 年 8 月 15 日付で水野和重主任が複十字病院へ異動、平成 22 年 8 月 15 日付で菅本鉄広研究員が本部国際部より異動し、平成 23 年 2 月 15

日付で本部国際部へ再異動した。平成 23 年 2 月 15 日付で関谷幸江が研究員として採用された。

### 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の目的は、国内外で合成される新しい抗結核薬・候補化合物の研究開発の推進、新抗結核薬を含む次世代の短期化学療法（3～4 ヶ月）レジメン開発とその方法論確立、結核、M(X)DR-TB、HIV/TB の臨床治療に薬理学的な指標と理論的基礎を付与することを最重点課題とする。新抗結核薬プロジェクトでは定例の国際会議 Annual Stakeholder Association Meeting (TB-Alliance)、Annual Meeting of “Working Group for New TB-Drug” (Stop-TB Partnership; WHO) にメンバーとして参画し活動の連携を図っている。また国内に向け新薬開発に関する世界の最新情報を紹介する目的で下記 2 回の外国研究者による招聘講演を企画した。

(1) Dr. Alexander Pym (South Africa, MRC / UK): TB Drug Development in the Context of HIV, December 21, 2010

(2) Dr. Khisimuzi Mdluli (TB-Alliance / New-York US):  
(i) The Combo-Study Project – progress up-to-date, (ii) CPTR (Critical Path to TB Drug Regimens) Overview, January 25, 2011

本プロジェクトの主な研究課題は下記の通り：

1. 既存の抗結核薬・新抗結核薬の体内動態分析、PK/PD (Pharmacokinetics & Pharmacodynamics)、薬理活性関連パラメーターの解析。
2. LC-MS・複数剤同時分析による、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 (DDI: Drug-Drug Interaction) に関する系統的研究。
3. 新抗結核薬・候補化合物を含む次世代の結核標準併用レジメン開発。
4. 併用治療効果検証のためのシミュレーションアッセイ系（実験動物モデル系）を確立し、効果的な薬剤の用量・併用療法・臨床適用を追究する。
5. 動態分析に基づく TDM (Therapeutic Drug

Monitoring) 支援体制の整備。

6. 新しい抗 *M. avium-intracellulare* complex (MAC) 症治療薬の研究開発。[土井教生、Areeya Disratthakit、関口純一郎、福田麻美]

1. 新世代レスピラトリーキノロン DC-159a の第1次抗結核薬剤とのマウスモデルによる薬剤間相互作用 / Drug interaction and combination effects of new respiratory quinolone DC-159a and first-line Anti-TB drugs in a murine model.

[Background] DC-159a (D) has significant anti-TB activity both *in vitro* and *in vivo*. We assessed the beneficial efficacy of D (50 mg/kg) by setting various regimens in combination with first-line anti-TB drugs: rifampicin (R, 10 mg/kg), isoniazid (H, 5 mg/kg), and pyrazinamide (Z, 150 mg/kg) in a murine model.

[Methods] (1) Drug interaction: a pharmacokinetic study was conducted in healthy BALB/c mice with the following regimens: D alone and various combinations, DHZ, DRZ, DRH, DRHZ and standard regimen RHZ. After 4 weeks of daily dosing, plasma samples were assayed by LC/MS at each time point (n = 3); 0.25, 0.5, 1, 3 and 6 h after dosing. (2) Combination therapy: BALB/c mice were infected with 4.3 log<sub>10</sub>CFU of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv by the intra-tracheal route. Treatment was started from 3 weeks post-infection; mean log<sub>10</sub>CFU/lung was 7.4. Mice were randomized to the following treatment groups (n = 5): D, R, H, Z, DR, DH, DZ, DHZ, DRZ, DRH, RHZ, and DRHZ. Therapeutic efficacy was evaluated by the cfu reduction in lung after 4 weeks of treatment.

[Results] (1) Drug interaction: no significant PK changes in D, R and H were observed. However, the AUC<sub>0-6</sub> and half-life of Z were significantly increased in combination regimens containing both D and Z. (2) Therapeutic efficacy: D alone and standard-regimen RHZ showed 2.8 and 3.9 log reductions, respectively. In two-drug combinations, DZ recorded the best efficacy with a 3.6 log reduction. DRZ and DRHZ achieved the best efficacy with log reductions of 4.5 (*p* = 0.002) and 4.6 (*p* < 0.001); and were superior to the standard regimen RHZ, whereas the substitution of D for R or Z led to detrimental results. The order of superiority was summarized as follows: Z < H < D=DH < R < DR=DRH < DZ=DHZ < RHZ < DRZ=DRHZ.

[Conclusions] Addition of D to standard-regimen RHZ and/or replacement of H by D can improve the combination efficacy. Advanced bactericidal activity containing both D and Z regimens might be attributed to

the increased plasma concentration of Z by D. [Disratthakit A, Doi N]

2. 新世代レスピラトリーキノロン DC-159a の結核菌における特異的な薬剤耐性機序 / Characteristic Resistance Mechanism of DC-159a, a New Respiratory Quinolone, in *Mycobacterium tuberculosis*

[Background] A new generation of respiratory quinolone, DC-159a ( Daiichi-Sankyo Co. Ltd., 46<sup>th</sup> ICAAC, F1-0491 & F1-0492, 2006 ), shows potent *in vitro* and *in vivo* activity against quinolone-resistant multidrug-resistant *M. tuberculosis* (QR-MDR-TB). However, the mechanism of resistance to DC-159a in *M. tuberculosis* is not yet fully understood. Thus, we investigated the molecular characteristics involved in DC-159a resistance in *M. tuberculosis*.

[Methods] DC-159a resistant mutants of *M. tuberculosis* H37Rv (DC-RMs) were developed by the multistep resistance selection method on 7H10 agar containing DC-159a at 1-, 4-, 16-, and 64-times of MIC. MICs were determined by the agar dilution method. The quinolone resistance-determining regions (QRDRs) of *gyrA* and *gyrB* were investigated as to whether increased level of resistance to DC-159a was correlated with each gyrase alteration.

[Results] MIC ranges of parent strain H37Rv, primary-, secondary-, and tertiary-DC-RMs and QR-MDR-TBs to DC-159a were 0.03, 1, 0.5–2, 2–8, and 0.06–1 mcg/ml, respectively. Out of 21 DC-RMs, 18 had a substitution mutation G88C in GyrA and 3 highly resistant DC-RMs had a novel double mutation of G88C and D94H. In contrast, none of QR-MDR-TBs possessed the G88C mutation in GyrA. Out of 11 QR-MDR-TBs, 10 had a mutation(s) at A90V and/or D94A, N, V, G, T, and one had a double mutation at A90V and S91P. IC<sub>50</sub>s of DC-159a against the activity of each enzyme complex, G88C and G88C plus D94H in GyrA, were 5- and >43-times higher than those against the wild-type enzyme, respectively.

[Conclusions] (1) Substitution mutation G88C in GyrA is one of the key alterations to acquire DC-159a resistance in *M. tuberculosis* mutants *in vitro*. (2) A novel double mutation G88C plus D94H in GyrA conferred high DC-159a resistance. (3) Different mutation patterns in GyrA were demonstrated between DC-159a resistant mutants and QR-MDR-TB isolates. (4) DC-159a might be a promising candidate for the treatment of QR-TB cases. [Sekiguchi J, Disratthakit A, Maeda S, Doi N]

3. 日本人 *M. avium-intracellulare* complex 感染症の化学療法実施時のリファブチンとクラリスロマイシン血中濃度の検討 / The study of rifabutin and clarithromycin concentrations in blood of the Japanese MAC (*M. avium-intracellulare* complex) patients in the course of chemotherapy

【背景】リファブチン (RBT) は、肺 *M. avium-intracellulare* complex 症 (MAC 症) で保険適応がはじめて認められた薬剤だが RBT はクラリスロマイシン (CAM) と相互作用を示すことが確認されている: RBT は CAM の AUC を 55% 減少させ、CAM は RBT の AUC を 77% 増加させる。これまで日本人 MAC 症患者に CAM (500~1000 mg/日) と RBT (~300 mg/日) を併用した場合の RBT の薬物動態および RBT に固有の副作用 (前部ぶどう膜炎) とその発症頻度に関する情報は十分得られていない。

【目的】日本人 MAC 症患者に RBT を投与した場合の薬物動態を検討し、RBT の有効性および安全性 (前部ぶどう膜炎を含む有害事象) と薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) との相関関係を検討する。

【方法】①薬物動態: MAC 症患者に RBT を投与した場合の RBT 投与時のピーク付近濃度 (3 時間値) を、投与 1、15、29 日目で比較検討した。また、RBT 投与時 (RBT 投与 15 日目) と CAM を併用した場合 (29 日目) の RBT 血中濃度のトラフ値 (投与直前) を比較検討した。薬剤血中濃度は LC-MS で分析した。②試験デザイン: 単施設非盲検非比較試験。対象患者および症例数: 日本人 MAC 症患者 5 例。

【結果】治験対象の症例成績をまとめて日本呼吸器病学会 (2010 年 4 月; 京都) で成果を発表した。要旨は下記のとおり。

- (1) RBT のトラフ値は漸増を示したが、投与 15 日目で降 Cmax の上昇は認められなかった。
- (2) 生体による RBT 代謝機序の亢進の影響が疑われた。
- (3) RBT による CYP の誘導により、CAM の Cmax 低下が認められた。
- (4) 副作用は対象 5 例全例に認められ、うち 3 例が用量調節や中止を必要とした。
- (5) CAM 耐性が確認された症例では、RBT 血中濃度上昇を避けるためにも、CAM は投与中止か 1 錠のみにするべきと考えられた。

[Areeya Disratthakit, 土井教生]

4. 新規合成ならびに天然物由来のマクロライド系化合物ライブラリーを対象とした新しい抗酸菌治療薬・候補化合物の探索 / A study of the systematic screening assay of the natural- and newly-synthesized-macrolide library, targeting for the novel

anti-mycobacterial agents

【目的】①新規合成マクロライド系化合物および天然物由来のマクロライド系化合物ライブラリーを対象に *M. avium* complex (MAC) に対し有効な新規治療薬・候補化合物を探索する。②マクロライド耐性菌に有効な新世代マクロライド抗菌薬の開発・創製。

【方法】①スクリーニング: <対象化合物> 2000 種類の macrolide library (erythromycin 系化合物 500 種類、spiramycin 系化合物 500 種類、rokitamycin 系化合物 100 種類、tylosin 系化合物 200 種類、天然物由来・新規 macrolide 化合物 700 種類)、各系統群から計 200 種類の代表化合物を選抜し、段階的にスクリーニング・アッセイを重ね、目的の候補化合物を探索した。<被検菌株>: *M. avium*: 33 株 (10 株: 血清型 4、23 株: 血清型 8)、*M. intracellulare*: 17 株 (血清型 16)、*M. tuberculosis*: H37Rv 株、Kuroono 株。<MIC 測定>: 7H10 寒天平板希釈法。

②MAC の type strain: *M. avium* JATA51-01、*M. intracellulare* JATA52-01 株を親株として CAM 128 µg/ml 高度耐性菌をそれぞれ試験管内で誘導し、これら CAM の耐性誘導変異株がいずれも 23S の遺伝子配列 2274 の位置に変異を有することを確認; これら CAM 耐性変異株を用いてマクロライド耐性 MAC 菌株に有効な候補化合物を選別した。次いで③15 種類の Gram 陽性菌、12 種類の Gram 陰性菌、*M. avium* JATA51-01、*M. intracellulare* JATA52-01 株を用いて候補化合物の抗菌スペクトルを調べた。

【結果】①第一次スクリーニングの結果、clarithromycin (CAM) と同等もしくは CAM を上回る抗 MAC 活性を有する 7 種類の候補化合物: CM-102、EM-772、EM-777、9-(2CIBn)OximeCAM、2'Ac4"CHOCAM、SPM-711、SPM-423 を見出した。②検討した 7 種類の候補化合物の中で 16-員環の SPM-711、SPM-423 の 2 化合物のみが既存のマクロライドと交差耐性を示さず、CAM 高度耐性の *M. avium*、*M. intracellulare* 変異株に有効であることが判明した。③CAM、SPM-711、SPM-423 が殺菌活性を示した Gram 陽性菌と Gram 陰性菌の割合はそれぞれ CAM 6/15 株 (40%); 2/12 株 (17%)、SPM-711 12/15 株 (80%); 0/12 株 (0%)、SPM-423 2/15 (13%); 0/12 株 (0%)。結果、SPM-423 の抗菌スペクトルが最も狭く、*M. avium*、*M. intracellulare* のみに特異的な活性を示す抗菌活性スペクトルを有することが明らかとなった。[土井教生、福田麻美]

## 免疫検査科

インターフェロン- $\gamma$  放出試験に関する研究／  
Researches on Interferon-Gamma Release Assays  
(IGRAs)

(1) Interferon-gamma release assays (IGRA) の研究課題／  
Research agenda of interferon-gamma release  
assays

最近、ツベルクリン反応（ツ反）よりも特異度の高い診断法が開発され、広く用いられるようになりつつある。これらの診断法は、結核菌特異抗原 ESAT-6 と CFP-10 でリンパ球を刺激後、産生されるインターフェロン-ガンマ（IFN- $\gamma$ ）量で結核感染を診断する方法であり、IGRA（Interferon-Gamma Release Assays）と呼ばれている。現在世界で市販される IGRA は 2 種類あり、一つは全血を用いるクオンティフェロン<sup>®</sup>TB-第二世代（QFT-2G、海外では QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold と呼ばれる）である。日本で QFT-2G は診断試薬として認可されており、平成 19 年の新たな接触者健診ガイドラインにおいて積極的に使用することが推奨されている。もう一つは、現在日本では診断試薬としては認可されていないが、全血ではなく精製リンパ球を用いる T-SPOT<sup>®</sup>.TB（T-SPOT）である。IGRA は開発されてから間もないため、解明されるべき課題が多数残されている。2007 年に Pai らにより、IGRA の今後の研究課題がまとめられ報告された。この総説を日本語訳で紹介しながら、これらに付随してわれわれの研究成果や課題を解説した。〔樋口一恵、原田登之〕

(2) 小学校における全血インターフェロン-ガンマアッセイを用いた接触者健診／  
Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay

[Objectives] To evaluate the usefulness of QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) for children.

[Methods] Students in a primary school exposed to a tuberculosis patient were investigated using the tuberculin skin test (TST), chest X-ray examination and sequential QFT-G tests.

[Results] The first QFT-G test was conducted one month after the end of exposure for 308 of the 313 children, with 6 (1.9%) positive. TST results were obtained from 306 of the students at 2 months after exposure, and 200 (65.4%) had induration  $\geq$  5mm. A second QFT-G test, a further month later, and a third QFT-G test, six months after exposure, found an additional 2 positive and one weakly positive, respectively. Overall, the rate of QFT-G positivity was 9.8% (4/41) for close contact children ( $>$

or  $\geq$ 90h exposure), significantly higher than for casual contacts ( $<$  or  $\leq$ 18h exposure; 1.8%, 5/272;  $p=0.020$ ), whereas there was no significant difference in TST positive rates ( $p=0.078$ ).

[Conclusions] These data suggest that QFT-G has the same performance characteristics in BCG vaccinated children as it does in adults. The observation that none of the 297 students who were QFT-G negative had developed active TB after 3 years of follow-up suggests that QFT-G has a very high negative predictive value. [Higuchi K, Kondo S, Wada M, Hayashi S, Ootsuka G, Sakamoto N, Harada N]

(3) 繰り返し行われたインターフェロン-ガンマアッセイを用いた医療従事者における結核感染発生率の見積もり／  
Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon-gamma assays.

The aim was to estimate the incidence of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection in health-care workers (HCWs) in Japan. We repeated cross-sectional surveys of HCWs with QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) in 2003, 2005 and 2007 at a hospital with tuberculosis (TB) wards, and 311 HCWs who underwent QFT-G testing two or three times were included in the study. Five HCWs (1.8%) converted from negative to positive. Incidence of new TB infection was estimated to be 0.6/100 person-years by the CDC's definition. Thirteen positive persons (41%) reverted from positive to negative. Multivariable logistic regression analysis identified a significant association between QFT-G conversion and working in TB wards. The IFN-gamma levels of all but two subjects with reverting or converting QFT-G results were close to the test's cut-off. The incidence of Mtb infection in HCWs at our hospital was higher than that estimated for the general population in Japan. Criteria for defining QFT-G conversion and reversion need further investigation considering the high proportion of reversion, as the incidence of infection would have changed if we had applied other definitions. [Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Nakajima Y, Ogata H]

(4) 資源が限定的な環境におけるインターフェロン- $\gamma$  放出試験の精度評価／  
Quality assessment of an interferon-gamma release assay for tuberculosis infection in a resource-limited setting

[Background] When a test for diagnosis of infectious diseases is introduced in a resource-limited setting,

monitoring quality is a major concern. An optimized design of experiment and statistical models are required for this assessment.

[Methods] Interferon-gamma release assay to detect tuberculosis (TB) infection from whole blood was tested in Hanoi, Viet Nam. Balanced incomplete block design (BIBD) was planned and fixed-effect models with heterogeneous error variance were used for analysis. In the first trial, the whole blood from 12 donors was incubated with nil, TB-specific antigens or mitogen. In 72 measurements, two laboratory members exchanged their roles in harvesting plasma and testing for interferon-gamma release using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) technique. After intervention including checkup of all steps and standard operation procedures, the second trial was implemented in a similar manner.

[Results] The lack of precision in the first trial was clearly demonstrated. Large within-individual error was significantly affected by both harvester and ELISA operator, indicating that both of the steps had problems. After the intervention, overall within-individual error was significantly reduced ( $P < 0.0001$ ) and error variance was no longer affected by laboratory personnel in charge, indicating that a marked improvement could be objectively observed.

[Conclusion] BIBD and analysis of fixed-effect models with heterogeneous variance are suitable and useful for objective and individualized assessment of proficiency in a multistep diagnostic test for infectious diseases in a resource-constrained laboratory. The action plan based on our findings would be worth considering when monitoring for internal quality control is difficult on site. [Hang NT, Ishizuka N, Keicho N, Hong LT, Tam DB, Thu VT, Matsushita I, Harada N, Higuchi K, Sakurada S, Lien LT]

(5) ベトナム、ハノイの病院職員における結核感染に対する罹患率と危険因子 / Prevalence and Risk Factors for Tuberculosis Infection among Hospital Workers in Hanoi, Viet Nam

[Background] Transmission of tuberculosis (TB) to health care workers (HCWs) is a global issue. Although effective infection control measures are expected to reduce nosocomial TB, HCWs' infection has not been assessed enough in TB high burden countries. We conducted a cross-sectional study to determine the prevalence of TB infection and its risk factors among HCWs in Hanoi, Viet Nam.

[Methodology/principal findings] A total of 300 HCWs including all staff members in a municipal TB referral hospital received an interferon-gamma release assay (IGRA), QuantiFERON-TB Gold In-Tube(TM), followed by one- and two-step tuberculin skin test (TST) and a questionnaire-based interview. Agreement between the tests was evaluated by kappa statistics. Risk factors for TB infection were analyzed using a logistic regression model. Among the participants aged from 20 to 58 years (median = 40), prevalence of TB infection estimated by IGRA, one- and two-step TST was 47.3%, 61.1% and 66.3% respectively. Although the levels of overall agreement between IGRA and TST were moderate, the degree of agreement was low in the group with BCG history (kappa = 0.29). Working in TB hospital was associated with twofold increase in odds of TB infection estimated by IGRA. Increased age, low educational level and the high body mass index also demonstrated high odds ratios of IGRA positivity.

[Conclusions/significance] Prevalence of TB infection estimated by either IGRA or TST is high among HCWs in the hospital environment for TB care in Viet Nam and an infection control program should be reinforced. In communities with heterogeneous history of BCG vaccination, IGRA seems to estimate TB infection more accurately than any other criteria using TST. [Lien LT, Hang NTL, Kobayashi N, Yanai H, Toyota E, Sakurada S, Thuong PH, Cuong VC, Nanri A, Mizoue T, Matsushita I, Harada N, Higuchi K, Le Tuan A, Keicho N]

(6) 接触者のスクリーニングと活動性結核を予測するための QFT-2G の使用 / Use of the QuantiFERON-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease

[Objective] To evaluate the performance of the QuantiFERON(R)-TB Gold (QFT-G) test for screening tuberculosis (TB) contacts and estimating their risk of progressing to active TB disease.

[Methods] Data on clinical progression to active disease were collected from public health centres 2 years after close contacts of TB cases had been QFT-G-tested.

[Results] Among 3,102 contacts observed, 419 were QFT-G-positive, and isoniazid (INH) treatment was initiated in 323. Twenty (4.8%) of these 419 developed TB disease. Among 2,683 QFT-G-negative persons, 19 were diagnosed with TB (0.7%) during the average follow-up period of 1.6 years. The estimated sensitivity of QFT-G in detecting contacts who would progress to active TB was 51%, or 64% allowing for the effects of

INH treatment. Among the QFT-G-negative contacts, all those who developed TB disease were contacts of highly infectious cases. Large-scale tuberculin skin testing was not available.

[Conclusions] TB incidence among QFT-G-positive contacts was higher than among QFT-G-negative contacts, but the number of TB cases among QFT-G-negative contacts is non-negligible, especially among contacts of highly infectious cases. [Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K]

(7) HIV 感染者における結核菌 RD1 特異的抗原を用いる全血インターフェロン- $\gamma$  放出試験の性能／Performance of a Whole-Blood Interferon-Gamma Release Assay with Mycobacterium RD1-Specific Antigens among HIV-Infected Persons

[Objective] To evaluate the usefulness of one of IGRAs, QuantiFERON-TB Gold (QFT-G), in human immunodeficiency virus- (HIV-) infected patients with various CD4<sup>+</sup> T cell counts.

[Methods] The QFT-G assay was performed using QFT-G kits among 107 HIV-infected patients including 9 cases with active tuberculosis (TB).

[Results] In HIV-infected patients with CD4<sup>+</sup> > 50/ $\mu$ L, QFT-G positive rate for active TB patients was 5/6 (sensitivity= 83%), and that for those without active disease was 1/69 (specificity = 99%). The frequency of indeterminate QFT-G test was significantly higher in those with CD4<sup>+</sup> less than 50/ $\mu$ L ( $P < 0.0001$ ). At the same time there was a proportional relationship between CD4<sup>+</sup> and interferon-gamma response to mitogen (positive control) in QFT-G test ( $P = 0.0001$ ).

[Conclusions] Our data suggested that QFT-G had high sensitivity and specificity in HIV-infected populations with CD4<sup>+</sup> greater than 50/ $\mu$ L. However, QFT-G did not perform well in HIV-positive patients with CD4<sup>+</sup> less than 50/ $\mu$ L.

[Fujita A, Ajisawa A, Harada N, Higuchi K, 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, 2007

抗酸菌レファレンス部細菌検査科では 2007 年より第 14 回となる結核菌薬剤耐性全国調査を実施している。

2007 年 8 月～2008 年 7 月までの一年間に全国 47

の結核診療施設から 3,647 株の抗酸菌を収集し、臨床情報と併せて評価可能であった結核菌 2,292 株(症例)について解析を実施した。Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Streptomycin (SM)及び Ethambutol (EB)の未治療患者における耐性率はそれぞれ 3.1%、0.7%、5.6%及び 1.3%であり、同様に既治療患者での耐性率は 12.3%、6.7%、12.3%及び 2.6%であった。多剤耐性結核菌の比率は未治療患者で 0.4%、既治療患者で 4.1%であった。2002 年の第 13 回療研調査との比較では、未治療患者の薬剤耐性率に有意な変化は認められなかったが、既治療患者では EB 耐性と多剤耐性結核の比率が有意に低下していた。地域別の解析では近畿で既治療多剤耐性結核の比率が有意に低下しており、これが全体の耐性低下に影響したと考えられた。しかし、感染症法の影響による多剤耐性結核分離株の収集困難性が結果に影響した可能性も否定できないため、サーベイの精度には疑問が残る結果となった。今回初めて選択的に実施した Levofloxacin (LVFX)の耐性調査では、未治療患者で 3.2%、既治療患者で 6.1%の耐性率が認められ、未治療耐性率は INH のそれに匹敵した。これは一般細菌感染症の治療に LVFX を含めてフルオロキノロンが頻繁に使用されることの影響と考えられた。[御手洗聡、水野和重、近松絹代、山田博之、青野昭男]

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。

2009 年度は、結核病学会のインターネットホームページ、結核病学会雑誌にて外部精度評価パネルテストへの参加を呼びかけた。結果として、計 85 施設(検査センター 26 施設、病院検査室 57 施設、地方衛生研究所 2 施設)の参加を得た。平成 22 年 3 月 31 日現在で全施設から回答を受領している(回収率 100%)。同様に 2010 年度は、計 82 施設(検査センター 24 施設、病院検査室 57 施設、地方衛生研究所 1 施設)の参加を得た。平成 23 年 2 月 10 日現在で全施設から回答を受領している(回収率 100%)。

2009 年度は全ての薬剤について一致率が 100%であった施設(完全一致)は 31 施設(36.5%)であった。同様に一致率 90%以上であった施設の数は 52 施設(61.1%)であった。IX-5328 株と X-8249 株を SM の評価から除外した場合、一致率が 90%以上であった施設の数は 75 施設(88.2%)となり、完全に

一致したのは 62 施設 (72.9%) となった。多くの施設で SM に関するエラーが合格基準に達しない理由と考えられた。

2010 年度の外部精度評価の結果も全体として高感度・高特異度を示していると考えられた。INH、RFP、SM 及び EB (HRSE) の平均感度及び特異度は 94.7% 以上であり、SRLN による精度管理の合格基準 (INH と RFP について感度・特異度がともに 95% 以上であり、さらに INH、RFP、SM 及び EB について一致率が 90% 以上) を適用した場合の基準達成施設率は 84.2% であった。これは 2004-2009 年度の基準達成率が 54.1-75.6% であったことと比較して、有意差はないものの精度の改善を示していると思われる結果であった。今回新たに LVFX のパネルテストを実施したが、感度、特異度、一致率共に 95% 以上であり、仮に一致率 90% 以上を基準とすれば、69 施設 (95.8%) が基準を達成していることになり、平均的検査精度 INH や RFP と同等と考えられた。[御手洗聡、水野和重、近松絹代、青野昭男、山田博之]

3. 急速凍結置換固定法 (サンドイッチ法) で調製した結核菌の透過電子顕微鏡観察像 / Novel freeze-substitution electron microscopy provides new aspects of virulent *Mycobacterium tuberculosis* with visualization of the outer membrane and satisfying biosafety requirements

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.

【目的】病原性結核菌の透過電顕観察は最新の凍結技法を用いたクライオ電顕でも biosafety の観点から類縁の非病原性菌による代用、あるいは化学固定試

料で行われることが多い。今回、急速凍結置換固定法 (サンドイッチ法) を用いて結核菌の透過電顕観察を行い、従来の化学固定で得られた電顕像との比較を行い、その有用性を検討した。

【材料と方法】Middlebrook 7H9 培地で培養した結核菌 H37Rv 株を遠心、濃縮沈渣約 0.5 $\mu$ l を親水化処理した 2 枚の単孔メッシュで挟み、液体窒素で冷却した液体プロパンのスラッシュに漬け込み急速凍結した。2 枚の単孔メッシュを液体窒素内で剥離し、液体窒素で冷却した 2% OsO<sub>4</sub> アセトン溶液に投入し置換固定した。バイオハザードの観点から上記の工程は全て P3 実験室内の安全キャビネット内で行った。急速凍結した標本は -85°C で 12 時間以上放置した後、-20°C、4°C を経て、室温に戻し、純アセトンまたは純エタノールで 3 回洗浄後、Spurr 樹脂に包埋、重合した。超薄切片を酢酸ウランと鉛で電子染色し、JEOL JEM1230 透過電顕で観察した。

【結果と考察】化学固定標本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線維状構造を呈し、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様で、直径約 10nm の顆粒が多数散在し、DNA の明瞭な線維状構造が凝集あるいは分散した状態で観察された。また、細胞壁外膜と思われる構造が観察された。サンドイッチ法は無固定の観察が困難な高病原性株の観察には必要不可欠な手法であると考えられる。[Yamada H, Mitarai S, Chikamatsu K, Mizuno K, Yamaguchi M]

4. 抗酸性を消失した *kasB* KO 結核菌 cell envelope の急速凍結法および Cryo-TEM による観察 / Electron microscopy correlates non-acid-fastness in *kasB* KO tubercle bacilli with the less electron density in the cell envelope

【目的】抗酸菌の特徴である抗酸性の機序は未だ不明であるが、長期にわたる休眠状態や抗結核薬剤にさらされた菌で、抗酸性の低下が起こるとされている。また、ミコール酸の伸張に関与する *kasB* 遺伝子を欠損した結核菌は抗酸性の低下がみられ、マウスを使った感染実験では病原性も低下することが示されている。今回、この *kasB* KO 結核菌を透過電子顕微鏡で観察し、親株と遺伝子補完株と細胞壁の構造に相違があるかどうか検討した。

【材料と方法】菌株：結核菌 CDC1551 Wild 株、*kasB* を hygromycin 耐性カセットを用いて置換した knockout (KO) 株、結核菌 *kasB* を組み込んだ大腸菌シヤトルバクター pMV261 により *kasB* を補完した補

完(Comp)株の3株。方法：これらの結核菌株の急速凍結置換法によるエポキシ樹脂超薄切片標本を電子染色して JEOL JEM1230 で観察するとともに、2.5% glutaraldehyde 固定無染色氷包埋標本の Cryo-electron microscopy を JEOL 3100FFC で施行した。撮影した写真を元に、細胞膜と細胞壁の構造を software ImageJ を用いて画像解析し、細胞壁の厚さ及び細胞膜と細胞壁の電子密度の差を relative gray value (RGV) として求め比較した。

【結果と考察】主に Cryo-electron microscopy での観察で、3株の細胞膜を含む細胞壁(cell envelope)の厚さに有意な差はみられなかった (Wild  $43.35 \pm 6.13$  nm vs. KO  $45.98 \pm 11.32$  nm vs. Comp  $40.71 \pm 6.3$  nm)。これに対し、細胞膜と細胞壁部分の電子密度は常に細胞膜が高値を示し、その差(RGV)は KO 株が他の2株と比較して大きく (wild  $301.40 \pm 262.13$  vs. KO  $567.09 \pm 372.65$  vs. Comp  $235.20 \pm 174.9$ )、Wild 株、Comp 株との比較で有意差があった (それぞれ、 $p < 0.02$ ,  $p < 0.001$ )。これらの結果は、細胞壁を構成するミコール酸 meromycolate 鎖の伸張が正常に行われない *kasB* KO 株では細胞壁の脂肪酸密度が低下し、これが抗酸性の減弱と何らかの関係があることを示唆された。[山田 博之、Apoorva Bhatt<sup>1</sup>、William R. Jacobs, Jr<sup>2</sup>、藤原 永年<sup>3</sup>、前田 伸司、御手洗 聡、新田 浩二<sup>4</sup>、Radostin Danev<sup>4</sup>、永山 國昭<sup>4</sup> (<sup>1</sup>University of Birmingham、<sup>2</sup>Howard Hughes Medical Institute and Albert Einstein College of Medicine、<sup>3</sup>大阪市立大学、<sup>4</sup>自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター)]

5. フォルマリン固定した培養抗酸菌と培養細胞を用いた改良人工痰の特性と有用性について / An improved polyacrylamide-based artificial sputum with formalin-fixed tubercle bacilli for the training of tuberculosis microscopists

Sputum smear microscopy is an easy, inexpensive and rapid method for detecting tubercle bacilli when there are more than 10,000 bacilli/ml in the original sputum. Furthermore, because the microscopic method provides not only quantitative, but also qualitative information, such as the shape of bacilli, its significance has therefore remained even in the era of molecular or immunological diagnostic procedures, including nucleic acid amplification test (NAAT) and interferon- $\gamma$  releasing assay (IGRA), etc. It is therefore still crucial to train microscopists, however, the preparation of panel test slides for training with constant positive grades is not easy using actual sputum from tuberculosis patients because it is impossible to confirm and select absolutely

negative sputa and is not adequate to use it for preparation of negative smear or in dilutions for preparing positive slides. We have already developed panel test slides made from polyacrylamide-based artificial sputum (PBAS) with nonpathogenic mycobacteria and used these for training of microscopists both domestically and internationally. In this paper, we report the improved preparation method of PBAS for panel test slides that provides a simplified method and enhanced availability, in which only negative PBAS is prepared and mixed with graded formalin-fixed Mycobacterium tuberculosis solution (FFTBS) on the slides. This preparation method provides high similarity in the microscopic appearance of bacilli and background seen in the actual patient sputum, with high feasibility. This method therefore has a high probability of usage for the training of microscopists.

【目的】抗酸菌喀痰塗抹検査は、喀痰中に 10kCFU/ml 以上の抗酸菌が存在すれば短時間で陽性判定が可能な経済的な検査である。2005 年以来、我々はポリアクリルアミド(PAM)を基剤として、培養 BCG 菌、培養 THP-1 細胞を用いた人工痰(AS)を開発し塗抹検査のパネルテストスライドを提供してきた。今回、この既開発の AS に改良を加え、新たな特性と有用性を検討した。

【方法】(1) RPMI-1640 で THP-1 細胞を 2-3 週間培養し、リン酸緩衝液で 3 回洗浄したペレットを集める。細胞培養懸濁液 500ml から得られるペレットに 1ml のリン酸緩衝液と等量の 22.2%PAM を加え、陰性の AS を調製する。(2) H37Rv を tween 80 添加 7H9 液体培地で約 2 週間培養後、pore size 5.0 $\mu$ m の Acrodisk Filter (Pall Corporation, Cat. # 4650)でろ過、分散後、1ml あたりの CFU が 50MCFU/ml 以上あることを確認した抗酸菌菌液を予め口腔内常在菌を添加したフォルマリンで固定した。この菌液を+++とし、更にフォルマリンで希釈し、原液の CFU に基づいて、5MCFU/ml、500kCFU/ml、50kCFU/ml の菌液を調製し、それぞれ、++、+、+/-のスミア調製用とした。(3) シランコートスライドガラスに上記の各濃度の菌液のいずれかを 10 $\mu$ l 滴下し、これに上記陰性 AS を菌液とほぼ同量滴下し、スミアを作製する。

【結果と考察】従来の人工痰は、生菌を含む菌液と THP-1 細胞ペレット、PAM を混合して調製するため、病原性が無い BCG-Pasteur 株を用いていた。そのため、実際の臨床検体で観察される結核菌よりも菌体が短く、観察者に多少の違和感を与えた可能性は否めない。また、塗抹検査の陽性度の判定は 10 $\mu$ l の検体の塗抹結果に基づいているが、喀痰と類似した

粘性のある AS を正確に 10 $\mu$ l 採取するのは困難である。これに対して、今回の改良 AS は粘性を持たないフォルマリン固定した結核菌菌液を使用できるため、正確に 10 $\mu$ l をスライドグラス上に滴下することが可能であり、実際の臨床検体と極めて類似した形態を有する菌をほぼ正確に目標グレードの中間値で塗抹範囲内に分散可能である。更に、改良 AS では、陰性 AS の調製ですみ、簡便性の上でも従来の AS より優れていると考えられた。[Yamada H, Mitarai S, Wahyunitisari MR, Mertaniasih NM, Sugamoto T, Chikamatsu K, Aono A, Matsumoto H, Fujiki A]

#### 6. 磁性体粒子を用いた結核菌集菌法の開発／Bead-based specimen concentration method for mycobacterial culture

[Objective] The centrifugation is a hazardous laboratory process. Genetein Co. Ltd. has recently developed a beads-based *M. tuberculosis* collection and concentration method, named TRICORE, to avoid centrifugation process. The efficiency of TRICORE for the concentration of *M. tuberculosis* from the sputum was evaluated.

[Methods] A total of 30 sputum specimens were collected from the patients with active tuberculosis. The specimens were mixed well with same volume of NALC-NaOH for the digestion and decontamination, and incubated at room temperature for 15 min followed by neutralisation with phosphate buffer (PB: pH 6.8). To obtain various degrees of smear positivity, 5ml of neutralised specimen was dispensed into two tubes, and 0.5ml of the original was serially diluted with 4.5ml of PB into by 1/10 and 1/100. A total of 180 pre-treated specimens (30 specimens x 3 dilutions, x 2 series) were prepared for the following experiments. One series of specimens were centrifuged at 3,000g for 20 min at 4°C. The supernatant was discarded and the sediment was re-suspended with 1ml of PB. For the TRICORE method, 200  $\mu$ l of bacteria capture beads, 100  $\mu$ l of capture sol, and 100  $\mu$ l of co-precipitation beads were added to each tube, and mixed by inversion rotation for 3 minutes. After 3 minutes' incubation, the supernatant was removed remaining 1 ml of the specimen attracting the co-precipitated beads by magnet. 100  $\mu$ l and 500  $\mu$ l of each residue were inoculated into 2% Ogawa and MGIT (Becton Dickinson) media, respectively.

[Results] Among 90 pre-treated sputum specimens, 51 (57.3%) and 55 (61.8%) strains were recovered by MGIT system with the centrifugation and the TRICORE method, respectively (Chi square test:  $p=0.5413$ ). The

time to detection for centrifugation method was 359.3 $\pm$ 117.0 hours, while that of TRICORE method was 377.6 $\pm$ 162.3 ( $p=0.5637$ ). However, the numbers of colonies recovered on solid media were significantly higher in the TRICORE method ( $p=0.003$ ). Especially, among the smear-negative specimens, the culture positivity of TRICORE method was 39.6%, while the centrifugation method was 15.1% ( $p=0.005$ ).

[Conclusion] The TRICORE is comparable to the conventional centrifugation method, and considered to collect the tubercle bacilli more efficiently than the centrifugation method especially in paucibacillary specimens. The TRICORE, a new concentration method without using centrifugation, will be safe and could yield more positive culture results.

【目的】現在抗酸菌前処理の段階で必須となっている遠心分離による集菌操作を行わずに、効率的に集菌する方法を開発する。

【方法】活動性結核患者から収集した喀痰 30 検体を結核菌検査指針 2007 に従って NALC-NaOH 処理し、リン酸バッファーで中和した後二分し、各々の検体を 10 倍及び 100 倍希釈した系列を作製した。合計 90 検体で遠心処理 (3,000g, 15min) を行い、残り 90 検体を TRICORE キットにより集菌した。TRICORE キットでは、集菌ビーズ 200 $\mu$ l、吸着試薬 100 $\mu$ l、共沈殿ビーズ 100 $\mu$ l を検体に添加し、3 分間混和した後、磁気吸着した状態で上清を捨て、残渣を 1ml とした。全ての検体は MGIT 及び 2% 工藤培地で培養した。

【結果】MGIT 培養では、遠心法と TRICORE 法の各々で 51 (57.3%) 検体と 55 (61.8%) 検体が培養陽性であった。培養陽性までの平均時間は各々 359.3 $\pm$ 117.0 時間及び 377.6 $\pm$ 162.3 時間であり、有意差はなかった。しかし工藤培地では、遠心法と TRICORE 法の各々で 34 (42.5%) 検体と 47 (58.8%) 検体が陽性であり、統計的有意差があった。

[Mitarai S, Yamada H, Mizuno K, Chikamatsu K, Aono A, Sugamoto T, Karinaga R, Hatano T]

#### 7. LAMP 法を用いた結核菌群簡易迅速検出キットの臨床評価／Evaluation of a simple loop-mediated isothermal amplification test kit for the diagnosis of tuberculosis

[Objective] A new loop-mediated isothermal amplification (LAMP) test kit including a simple DNA extraction device for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex was developed for commercial use and evaluated for usefulness in diagnosing tuberculosis.

[Design] The LAMP test was performed using untreated

and N-acetyl-L-cysteine (NALC)-NaOH treated sputum specimen. The efficiency of the kit was compared with other conventional laboratory examinations, including other nucleic acid amplification (NAA) tests.

[Results] The sensitivity of LAMP using raw sputum (direct LAMP) in smear- and culture-positive specimens was 98.2% (95%CI: 94.9 - 99.4), and the sensitivity in smear-negative, culture-positive specimens was 55.6% (95%CI: 43.4 - 68.0). The diagnostic sensitivities of direct LAMP for the diagnosis of person with tuberculosis disease were 88.2% (95%CI: 81.4 - 92.7). These sensitivity values of direct LAMP were slightly but not statistically significantly lower than those of Cobas Amplicor MTB and TRC Rapid MTB, while the sensitivity of LAMP test using NALC-NaOH treated sputa was significantly lower than other NAA tests ( $p<0.05$ ) for smear-negative culture-positive specimens. The new commercial version of the LAMP kit was easy to handle, and yielded results within one hour of receiving sputum specimens.

[Conclusions] This test is considered to be a promising diagnostic tool for tuberculosis even for peripheral laboratories with limited equipment, such as in developing countries.

【目的】結核は現在も重要な感染症であり、感染制御上迅速な診断が必須である。栄研化学が開発した LAMP 法による結核菌群簡易迅速検出キット (LAMP キット) は、Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE)法と組み合わせにより、検体受領から 1 時間以内で検査が終了する。同キットの臨床的有用性を評価した。

【方法】結核予防会複十字病院と国立病院機構東京病院にて結核疑いの患者より喀痰検体を 2 日連続で採取した。PURE 法により喀痰を直接 (未処理検体) あるいは NALC-NaOH 処理した検体 (前処理検体) から核酸を抽出し、LAMP キットによる結核菌群検出を行った。同じ検体について蛍光抗酸菌塗抹検査も実施した。前処理検体は MGIT 960 (ベクトンデックス) と小川培地 (極東製薬) を使用して培養に供した。抗酸菌培養陽性の場合、菌種を同定した。同じ前処理検体を使用し、アンプリコマイコバクテリウムツベルクローシス (ロシュダイアグノスティックス) 及び TRCRapid M.TB (東ソー) でも核酸増幅検査を実施した。

【結果】160 名の患者から 320 検体を収集した。LAMP キットを未処理検体に用いた場合、塗抹陽性・培養結核菌陽性検体における診断感度は 98.2% (95%CI: 94.9 - 99.4)であった。同様に塗抹陰性・培養

結核菌陽性検体では 55.6% (95%CI: 43.4 - 68.0)であった。これらの診断感度はアンプリコア及び TRCRapid M.TB と同等であり、有意な差を認めなかった。[Mitarai S, Okumura M, Toyota E, Yoshiyama T, Aono A, Sejimo A, Azuma Y, Sugahara K, Nagasawa T, Nagayama N, Yamane A, Yano R, Kokuto H, Morimoto K, Ueyama M, Kubota M, Yi R, Ogata H, Kudoh S, Mori T]

8. GenoType® MTBDRplus による多剤耐性結核菌同定に関する検討 / Evaluation of GenoType® MTBDRplus for the detection of Multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

[Objective] To evaluate GenoType® MTBDRplus (Hain Lifescience, Germany) for its capacity to detect the resistance of rifampicin (RFP) and isoniazid (INH)

[Method] A total of 44 confirmed multi-drug resistant (MDR) and 67 susceptible *M. tuberculosis* strains were tested for the susceptibility to RFP and INH by GenoType®MTBDRplus. The core 81bp region of *rpoB* gene, the 322bp of *katG* gene and the *inhA* gene (the 248bp including *inhA* promoter and the 379bp of *inhA* ORF) were directly sequenced for MDR-TB and susceptible *M. tuberculosis* strains, and the mutations were confirmed. The susceptibility testing result by standard proportion method with 1% Ogawa medium was considered as the gold standard.

[Results] The sensitivities of GenoType® MTBDRplus for RFP and INH resistance were 97.7% and 65.9%, respectively. The specificity for RFP and INH was 100%. The sensitivity of GenoType® MTBDRplus was almost equivalent to the sequencing method for RFP, but that for INH was slightly inferior to the sequencing without significant difference. GenoType® MTBDRplus detected 97.7% mutations of *rpoB* compared with the direct sequencing. It also detected 24 *katG* MUT1 (S315T1) (54.5%) and 5 *inhA* MUT1 (C15T) mutations (11.4%), while the direct sequencing detected additional 2 (4.5%) *katG* mutants.

[Discussion] The accuracy of GenoType®MTBDRplus for the detection of RFP resistance was confirmed to be comparable to that of DST using conventional culture-based methods, while it was less accurate for detection of INH resistance. GenoType® MTBDRplus is useful that the early diagnosis and infection control for MDR-TB because it has a short turn-around time with approximately 6 hours.

【目的】Line Probe Assay (LPA) の一種である

GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience, Germany) の、Rifampicin (RFP)及び Isoniazid (INH)の耐性検出能を評価した。

【方法】臨床分離多剤耐性結核菌 (MDR-TB) 44 株と、RFP 及び INH に感受性である結核菌 67 株を対象とし、GenoType MTBDRplus による RFP 及び INH の耐性検出能を検討した。また、*rpoB* は Rifampicin Resistance Determining Region (RRDR) 81bp、*katG* は codon 315 周辺の 322bp、*inhA* は *inhA* promoter を含む 248bp および *inhA* ORF 379bp の遺伝子領域をダイレクトシーケンスし、変異を解析した。1%小川培地による比率法感受性検査を評価基準とした。

【結果】GenoType MTBDRplus による RFP 及び INH の耐性検出感度は、それぞれ 97.7%及び 65.9%であった。同様に、特異度はそれぞれ 100%、一致率は 99.1%と 86.5%であった。RFP については、GenoType MTBDRplus で *rpoB* の変異を検出した 43 株のうち 42 株 (97.7%) でシーケンスの結果と一致した。INH では、GenoType MTBDRplus にて *katG* MUT1 (S315T1)変異 24 株 (54.5%)、と *inhA* MUT1 (C15T) 変異 5 株 (11.4%) が検出されたが、シーケンスでは GenoType MTBDRplus で検出した 24 株以外の *katG* 変異株 2 株 (4.5%) を検出した。GenoType MTBDRplus の遺伝子変異検出の感度は、RFP ではシーケンスと同等であり、INH ではシーケンスよりやや劣るものの有意差はなかった。  
[近松絹代、水野和重、青野昭男、山田博之、菅本鉄広、西山裕之、御手洗聡]

#### 9. GenoType MTBDRsl キット (二次薬耐性結核菌検出用 Line Probe Assay) の評価 / Evaluation of GenoType MTBDRsl kit for the diagnosis of second-line anti-tuberculosis drug resistances

【方法】臨床分離結核菌 46 株と Supra-National Reference Laboratory Network での精度管理に用いられた結核菌 30 株を対象とした。MTBDRsl を用いて *gyrA*、*rrs* 及び *embB* の変異を調べ、1%小川培地比率法による薬剤感受性検査と比較した。

【結果】MTBDRsl の感度は FLQ 77.8% (21/27)、KM 57.1% (20/35)、AMK 100% (10/10)、CPM 83.3% (10/12)、EB 55.8% (24/43)であり、特異度は FQ 97.6% (41/42)、KM 100% (41/41)、AMK 100% (20/20)、CPM 100%(18/18)、EB 100% (33/33)であった。MTBDRsl と感受性検査の一致率は FLQ 89.9% (62/69)、KM 80.3% (61/76)、AMK 100% (30/30)、CPM 93.3% (28/30)、EB 75.0% (57/76)であった。FQ は Wild type プローブ (WT) と Mutation プローブ (MUT) 両方が陽性となる株が 9.2% (7 株) あった。

本邦の株において MTBDRsl の WT 及び MUT 検出による遺伝子変異の内訳は、FQ は MUT1 (A90V) 2 株 (13.3%)、MUT3A (D94V) 7 株 (46.7%)、MUT3C (D94G) 5 株 (33.3%)、WT1 (codon 85-90 の変異) 陰性 1 株 (6.7%)、KM は MUT1 (A1401G) 10 株 (100%)、EB は MUT1A (M306I) 2 株 (10.5%)、MUT1B (M306V) 9 株 (47.4%)、WT1 (codon306 の変異) 8 株 (42.1%) であった。

本邦の株について MTBDRsl の感度は諸外国の報告と比較し EB は同程度、FQ 及び KM (75~90%、77~100%) は低かった。MTBDRsl は KM 及び EB の感度がやや低いものの迅速性に優れており、臨床的に有用であると考えられる。[近松絹代、御手洗聡、青野昭男、水野和重、山田博之]

#### 10. 新規 Line Probe assay キットの臨床評価 / Multicenter Evaluation of a New Line Probe Assay Kit for Identification of Mycobacterium Species and Detection of Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*

【目的】ニプロが開発した抗酸菌同定及び結核菌薬剤耐性遺伝子検出用 Line Probe Assay (LiPA)キットの臨床検体 (喀痰) による精度評価

【方法】共同研究施設にて収集された喀痰検体を結核研究所へ送付し、結核菌検査指針に従って前処理後、MGIT 960 (ベクトン・ディッキンソン) 及び 2%小川培地 (極東製薬) にて培養した。また、アンプリコア (ロシュ) にて核酸増幅及び *M. tuberculosis*、*M. avium*、*M. intracellulare* の検出を実施した。さらに同一の検体から LiPA (上記 3 菌種+*M. kansasii* の同定、及び Isoniazid (INH), Rifampicin (RFP), Pyrazinamide (PZA), Fluoroquinolone (FQ)の耐性変異検出) を実施した。培養陽性結核菌については標準法による感受性検査を実施した。

【結果】抗酸菌感染が疑われる 163 名から同数の喀痰検体が収集され、塗抹陽性 74 (45.4%)検体、培養陽性 94 (57.7%)検体であった。LiPA による直接同定はアンプリコアあるいは培養菌の同定結果と一致したが、両方で陰性の 1 検体で *M. rhodesiae* を *M. intracellulare* と判定した。感受性検査については、RFP (n=54)、PZA (n=55)及び Levofloxacin (n=54)について、感度・特異度ともに 100%であった。INH については、NTM/MDR-TB strip を使用した場合感度 50%であったが、INH strip により感度は 75%に改善した。

【結核対策への貢献】ピラジナミド及びフルオロキノロン耐性結核菌の臨床診断が迅速化されることが期待できる。[御手洗聡、加藤誠也、尾形英雄、青野昭男、近松絹代、水野和重、豊田恵美子、瀬下明子、

鈴木克洋, 吉田志緒美, 斎藤武文, 守屋 任, 藤田明, 佐藤修子, 松本智成, 阿野広美, 末竹寿紀, 近藤裕司, 切替照雄, 森 亨]

11. 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

【目的】現在市場には異なる 3 社の LED 蛍光顕微鏡が流通している。それぞれの製品を個別に評価した研究はあるものの、直接に同じ検体で比較した報告はない。今回 3 社の LED 蛍光顕微鏡の臨床的精度と実用性を同一の検体で直接相互評価した。

【対象と方法】結核予防会複十字病院において、2010 年 7 月から 8 月までに抗酸菌感染症の診断及び経過観察を目的として提出された 351 検体を対象とした。検体材料の内訳は、喀痰 (吸引痰を含む) 313、気管支洗浄液 14、胸水 7、胃液 3、その他 14 であった。結核菌検査指針に従って検体を前処理後集菌し、オーラミン染色を実施したあと、通常の水銀灯蛍光顕微鏡にて 200 倍拡大 (乾燥系) で観察した。鏡検済みの検体は直ちに遮光・室温保存し、結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科で異なる 3 種類の LED 蛍光顕微鏡 (Fluo LEDTM, Fraen Co., Italy、以降「Fluo LED」、Lumin kit, LW Scientific, USA、以降「Lumin kit」、Primo Star iLED TM, Carl-Zeiss, Germany、以降「Primo Star」) を用いて 3 日以内に二重盲検試験を実施した。結果判定および記載は結核菌検査指針に従っておこなった。また、複十字病院にて BACTEC MGIT 960 (日本ベクトン・ディッキンソン) あるいは 2% 工藤培地 (極東製薬) にて培養検査を実施した。水銀灯蛍光顕微鏡による観察と LED 蛍光顕微鏡による観察はバイアスを防ぐために別の鏡検者がそれぞれ独立して実施し、2 者の結果に不一致が生じた場合は、第 3 者が正否を判定した。

【結果】水銀灯蛍光顕微鏡による結果を基準として感度、特異度、 $\kappa$  指数を算出した。Fluo LED は感度 92.3%、特異度 89.3%、 $\kappa$  指数 0.789 であった。同様に Lumin kit は感度 88.0%、特異度 94.4%、 $\kappa$  指数 0.827 であり、Primo Star は感度 94.9%、特異度 94.9%、 $\kappa$  指数 0.886 であった。さらに、水銀灯を含めた 4 者の相互比較 (コクランの Q 検定) では、4 者間に差異があるという結果になり、相互比較では水銀灯と Fluo LED との間に有意差があった (水銀灯 vs Fluo LED : P value= 0.00607)。培養を評価基準とする比較については、感度と特異度のカイ二乗検定をそれぞれ水銀灯に対して実施してみたが、有意差は認めら

れなかった。[菅本鉄広, 青野昭男, 水野和重, 桑原龍児, 近松絹代, 山田博之, 御手洗聡]

12. Microscopic Observation Drug-Susceptibility assay (MODS) による薬剤感受性検査の精度評価 / Clinical Evaluation of Microscopic Observation Drug-Susceptibility assay

【目的】MODS の薬剤感受性検査としての精度の評価

【方法】Middlebrook 7H9+OADC で作成した液体培地を 24 穴培養プレートに分注し、そのうちの 4 穴をコントロール、残りの 20 穴を抗結核薬 4 種 (Isoniazid: INH, Rifampicin: RIF, Ethambutol: EMB, Streptomycin: STR) 入りの培地とした。各薬剤は 2 倍希釈で 5 段階の希釈系列を作成した。検体は精度管理用結核菌 39 株を使用し、各検体を McFarland 0.5 の懸濁液にして、 $10^{-1}$ 、 $10^{-2}$ 、 $10^{-3}$  の 3 濃度に希釈し、各培養プレートに接種した。結果判定までの時間及び、最小発育阻止濃度の判定を実施した。なお薬剤感受性検査結果は Lowenstein-Jensen 培地の結果と比較検討した。

【結果】結果判定までの時間は  $10^{-1}$  希釈の検体で 4.23 日、 $10^{-2}$  希釈では 4.79 日、 $10^{-3}$  希釈では 6.31 日であった。薬剤感受性検査は INH で  $0.8\mu\text{g/ml}$  で最も検出力が高く、感度 0.960、特異度 0.929 一致率は 0.949、 $\kappa$  指数は 0.889 だった。RIF は濃度に関わらず高い検出力を認めたが、 $2.0\mu\text{g/ml}$  の濃度で最も高く、感度 1.000、特異度 0.955、一致率 0.974、 $\kappa$  指数 0.948 であった。また EMB はいずれの濃度でも判定が困難で、STR も EMB と同様の結果であった。

MODS は従来の薬剤感受性検査よりも短時間で薬剤感受性の結果を得る事ができる。また INH と RIF については適切な薬剤濃度の設定で薬剤感受性検査が実施可能であると考えられるが、EMB と STR に関しては検査方法を含め改善の必要があると考えられた。[西山裕之、青野昭男、菅本鉄広、近松絹代、水野和重、山田博之、御手洗聡]

13. MGIT 960 を用いた二次抗結核薬の薬剤感受性検査 / Drug susceptibility testing for second-line drugs with MGIT TBxIST system

【目的】現在 MGIT 960 を用いることで結核菌薬剤感受性検査を迅速に実施することが可能であるが、使用できる薬剤は、Isoniazid、Rifampicin、Streptomycin、Ethambutol、Pyrazinamide の 5 薬剤である。細菌検査管理システム EpiCenter (BD) 用に開発された MGIT 960 薬剤感受性検査測定用ソフト TB eXiST は既存の薬剤以外の薬剤感受性検査を研

究開発するためのものである。この TB eXiST を用いて二次抗結核薬である Kanamycin (KM)、Amikacin (AMK)、Capreomycin (CPM)、Ofloxacin (OFLX) の薬剤感受性検査を実施した。

【方法】菌株は Supra-national Reference Laboratory Network で実施された薬剤感受性検査外部精度保証プログラムにおいて、基本的に施設間で 80%以上の判定一致率を示した 10 株を用いた。株の構成は KM が感受性 2 株と耐性 7 株、AMK が感受性 4 株と耐性 5 株、CPM が感受性 3 株と耐性 6 株、OFLX が感受性 10 株である。薬剤含有 MGIT チューブは各薬剤の最終濃度が KM 2.5µg/ml、AMK 1.0µg/ml、CPM 2.5µg/ml、OFLX 2.0µg/ml になるように調製した。菌液は McFarland 0.5 の菌液を 5 倍希釈したものを接種菌液とし、各薬剤含有培地に 0.5ml 加え、また発育コントロール培地 (GC) には接種菌液の 100 倍希釈を 0.5ml 加えた。

培養・測定は MGIT 960 を用いて行い、TB eXiST で結果の判定を行った。判定は GC が陽性時に陽性を示した薬剤が耐性、GC 陽性後 7 日以内に陽性を示したものが中間、GC 陽性後 7 日まで発育が認められないものを感受性とした。

【成績】KM と OFLX については 10 株全て標準法と一致していた。AMK で感受性株 2 株を中間と判定し、CPM で感受性株 1 株を耐性と判定し結果の乖離を認めた。[青野昭男、水野和重、近松絹代、菅本鉄広、山田博之、御手洗聡]

14. 結核菌によるマクロファージ系細胞の炎症性サイトカインクロストークに関する研究 (東京慈恵会医科大学分子細胞生物学研究部との共同研究) / Analysis of macrophage cytokine cross-talk derived by *Mycobacterium tuberculosis* infection

【目的】結核による類肉芽腫形成に関して骨や脳、その他、肺胞など組織に存在するマクロファージで結核菌が炎症性ケモカインのクロストークにより活性化を及ぼしている可能性について検証する。

【方法】破骨細胞、ミクログリア、肺胞マクロファージ、腎メサングウム細胞を含む組織性マクロファージの細胞を培養、インビトロで結核菌を感染させ、そこで上昇してくるケモカインレセプターおよびリガンドを細胞からの核酸解析や培養液中への放出で解析する。

【結果】1 回目の感染実験では、結核菌添加培養細胞でかなりの細胞死がみられ、解析が難航した。得られた内容を解析したところ、幼弱破骨細胞では、LPS 刺激でも結核菌刺激でもその応答には基本的に差異がないようで、残念ながら結核菌に特異的な応

答は見られなかった。その後、追加刺激実験のサンプルを解析したところ、このデータでは結核菌感染破骨細胞に特異的なケモカイン応答として CCL23 と CCL25 の産生が確認された。これら結果については、検索した限りでは報告がなく、論文発表する価値があると考えられる。[山田博之、馬目佳信\*、藤岡宏樹\*、星野昭芳\*、御手洗聡 (\*東京慈恵会医科大学分子細胞生物学研究部) ]

15. 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

【目的】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。

【方法】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する。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。同時に実践上の問題点や、臨床的有用性についても評価する。

【結果】モンゴルでは多剤耐性結核が疑われる患者から塗抹陽性喀痰 48 検体を収集し、臨床検体から直接結核菌の DNA を抽出して PCR で増幅して、当該キットによる LPA を実施した。すべての検体で PCR 反応は陽性となり、核酸抽出技術の改善が確認された。培養陽性となった 31 検体での INH と RFP での LPA と標準的的感受性検査結果の一致率は、それぞれ 89.7% 及び 93.1% であった。偽陽性が数検体認められ、これは PCR amplicon による汚染と考えられ、UV・次亜塩素酸ナトリウム水溶液処理等にて改善した。ガーナ野口研については、施設や技術の不足から細胞培養を断念したが、キット化した人工痰の作成により、現地でのパネルテストスライドの作成に成功した。この研究からは、新技術導入の際のパッケージ化の重要性が示唆されたものとする。

[角 泰人、御手洗聡]

16. 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

【目的】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。

【方法】ガーナ野口記念医学研究所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する。また、遺伝子タイピングの方法的適切性についても検討する。

【結果】

①薬剤感受性検査

国際的標準法による DST を実施した。昨年度提携をしたアクラ市内の 4 病院から新規でない結核患者の喀痰を収集し、工藤培地に接種した。

感受性を検討した薬剤は、一次抗結核薬 Isoniazid (INH) 0.2 µg/mL、Refampicin (RFP) 40 µg/mL、Streptomycin (SM) 4.0 µg/mL および Ethambutol (EB) 2.0 µg/mL の 4 薬剤および二次抗結核薬 Kanamycin (KM) 30 µg/mL、Amikacine (AMK) 40 µg/mL、Capreomycine (CPM) 40 µg/mL、Ethionamide (ETH) 20 µg/mL、Para-aminosalicylate (PAS) 1.0 µg/mL、Cycloserine (CS) 40 µg/mL、Levofloxacin (LVFX) 1 µg/mL の 7 薬剤、合計 13 薬剤であった。結核菌検査指針 2007 に従って、6 週後の菌の発育で判定をした。その結果、No.1～3 の 3 検体は SM にのみ耐性、No. 4 は SM および ETH に耐性であった。現在までに 4 検体の検査結果しか得られていないが、多剤耐性菌は分離されなかった。

②結核菌群の菌種の同定

2003 年から 2009 年に野口研がガーナ全国から回収した抗酸菌株を使用して、遺伝子学的手法による結核菌群の菌種の同定を実施した。162 検体の DNA サンプルを解析したところ、161 検体が結核菌、1 検体が RD9 を欠損しており、アフリカ型結核菌が疑われた。そこでさらに、RD4、RD7 および MiD3 の遺伝子を検討したところすべて陽性であったことから、*M. africanum* Ib と同定された。本実験結果より、結核菌群と判定された 162 検体中、*M. africanum* は 1 検体(0.6%)のみで、野口研で実施された生化学的手法による成績 (37.0%が *M. africanum* I または *M. africanum* II) と大きくかい離した結果となった。

③MIRU-VNTR 12 Loci による疫学的解析

②で使用した DNA について、MIRU-VNTR 12 Loci による疫学的解析を行った。MIRU-VNTR は結核菌の DNA に複数存在する繰り返し配列の数のパターンにより結核菌をタイプングする方法の 1 つである。165 検体の MIRU Locus 2、4、6、10、16、20、23、24、26、27、31、39 および 40 の 12 か所の繰り返し数を解析した結果、73 パターンに分類された。これらのうち、2 検体以上が含まれるクラスターは 28 パターンで 38.4%と、クラスター形成率が高いことがわかった。この結果から、Locus 40 は非常に分解能が高いが、Locus 2 においてはすべてのサンプルで繰り返し数が 2 であったため、まったく機能しないことがわかった。

④北京株の同定

③の MIRU - VNTR の結果から、MIRU - 12 loci

プライマーセットでは、分解能が低いことがわかった。日本においては、北京株が多いことが原因であると考えられているため、ガーナで分離される結核菌のうち、北京株の占める割合を検討した。その結果、161 検体中北京株は 3 検体、判定不能 (すべての遺伝子が陰性) が 1 検体であった。

[加藤朋子、角 泰人、御手洗聡、石川信克]

17. 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発／Evaluation of total virulence of *M. tuberculosis*

【目的】結核菌の毒力の強弱の評価

【方法】遺伝子タイプング技術を応用し、臨床分離結核菌の相対的感染力を、*in vitro* での競合アッセイを確立し評価する。また、すでに集団発生事例などで疫学的に感染力や発病率が明らかな結核菌を標準として相対的な評価を行うことで、感染力 (毒力) を評価する。

【結果】全国的病原体サーベイランスから得られた結核菌をクラスターサイズ別に 5 株準備し、H37Rv と比較対象結核菌株を等量混合した菌液を用いて競合感染実験を行った。感染系には THP-1 細胞を PMA と IFN-gamma で活性化して使用した。感染 3 日目には殆ど H37Rv だけが分離される状況となり、感染 3 時間後から 1 日目までの菌量の相対比の変化率にクラスターサイズとの相関が認められた。全国規模でのクラスター形成は一定の毒力を反映していると考えられ、競合感染による結核菌毒力の相対評価の有用性が示唆された。[御手洗聡、山田博之、水野和重、近松絹代、青野昭男]

18. 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／Strengthening of bio-risk control and development of necessary educational materials

【目的】バイオリスク教育および感染症法に関する講習

【方法】病院、検査センター、保健所を対象として感染症法の知識向上に関するアンケート調査を実施した。また透明安全キャビネットを用いた安全教育訓練を行った。

【結果】感染症法が適切に理解されているか調査することを目的としたアンケート調査を保健所、病院、検査センターを対象として実施し、311 施設から回答を得た (回収率 42.4%)。今回の調査から、以前に比べて感染症法の理解は進んでいるものの、現在も特定病原体等の分類や管理基準に関する多くの誤解や、所持・運搬における不適切な運用があることが示された。これらは主に感染症分類と病原体等の分

類の違いやバイオセーフティレベルとの対応の不一致などの感染症法の構造の複雑さに起因するものであり、感染症法の周知と運用のための適切な研修の不足もあると考えられた。特定病原体等の管理に関する内容を、施設別・目的別などにわかりやすく分類・解説した手順書を作成すべきと考えられた。

透明部材を多用した安全キャビネットを利用して研修を行った。この安全キャビネットは日常的な使用における安全性の確保のメカニズムを視覚的にイメージすることが容易であり、バイオセーフティ技術の研修に有効であった。また安全キャビネットの機能とその限界の具体的な理解に役立った。

[御手洗聡、鹿住祐子]

#### 19. 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 3,000 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。

[青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 御手洗聡]

#### 20. 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。

[青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 御手洗聡]

### 病理検査科

過去の臓器を整理と結核感染動物の病理標本の作製を行った。[青木俊明]

### 結核菌情報科

#### 1. 結核菌型別に関する研究 / Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*

(1) 反復配列多型 (VNTR) 分析法の確立とデータベース化 / Establishment of the standard VNTR analysis systems for Tuberculosis (TB) and preparation of databases for TB genotyping

We have already reported the JATA (12)-VNTR system for TB genotyping in Japan. However, by comparison of cluster formation rate, the discrimination

power of JATA (12)-VNTR was lower than that of IS6110 RFLP analysis. Therefore, we improved the JATA (12)-VNTR system for developing discrimination power. By addition of 3 loci (ETR-A, VNTR-1982 and VNTR-2163 a) to JATA (12)-VNTR, we established new JATA (15)-VNTR. We found that the discrimination power of JATA (15)-VNTR was almost the same as that of RFLP analysis. [Maeda S, Murase Y]

(2) 国内における北京型結核菌の系統解析とゲノムに関する研究 / Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* isolated from throughout Japan: phylogeny and genetic features

To estimate the current population genetic structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Japan, phylogenetic traits were analysed for 237 Beijing family strains isolated from tuberculosis patients throughout the country. Unlike previous reports from other countries, the ancient Beijing sublineage was predominant throughout Japan. Clustering analysis based on JATA-VNTR (Japan Anti-Tuberculosis Association variable numbers of tandem repeats), a specialised set of VNTR for the discrimination of Japanese *M. tuberculosis* strains, revealed high similarity of the modern Beijing sublineage strains, irrespective of their geographic origin. JATA-VNTR might be useful for the phylogenetic classification in populations where ancient Beijing strains are frequently isolated. [Maeda S, Wada T, Iwamoto T, Murase Y, Kato S]

2. 多剤耐性及び超多剤耐性菌の分子疫学解析 / Expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Tuberculosis, Japan

The emergence and spread of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis (TB) has raised public health concern about global control of TB. To estimate the transmission dynamics of MDR and XDR TB, we conducted a DNA fingerprinting analysis of 55 MDR/XDR *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from TB patients throughout Japan in 2002. Twenty-one (38%) of the strains were classified into 9 clusters with geographic links, which suggests that community transmission of MDR/XDR TB is ongoing. Furthermore, the XDR *M. tuberculosis* strains were more likely than the non-XDR MDR strains to be clustered (71% vs. 24%;  $p = 0.003$ ), suggesting that transmission plays a critical role in the new incidence of XDR TB. These findings highlight the difficulty of preventing community transmission of XDR TB by

conventional TB control programs and indicate an urgent need for a more appropriate strategy to contain highly developed drug-resistant TB. [Murase Y, Maeda S, Yamada H, Ohkado A, Chikamatsu K, Mizuno K, Kato S, Mitarai S]

### 3. 東アジア地域の国々との分子疫学に関する共同研究 / Collaborative research about the molecular epidemiological analyses with countries of the East Asia area

To understand the domestic population structure of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the Republic of Korea, we genotypically analysed 80 isolates obtained from various geographical origins in the country. Of these, 64 (80.0 %) isolates were identified as Beijing family strains. It is particularly interesting that their phylogenetic classification, based on the ancient/modern separation and the presence/absence of the genomic region RD181, revealed a majority of the ancient (RD181+) subfamily in the population. The 15 loci of variable number of tandem repeat(s) of mycobacterial interspersed repetitive units (15-MIRU-VNTR) were also analysed. Combination with the previous VNTR data reported from surrounding countries revealed that the topology of the minimum spanning tree was linked tightly not to the geographical origins of the patients but to the phylogenetic characteristics of the isolates. These results show that the phylogeographical distribution of the *M. tuberculosis* Beijing family around far-eastern Asia could be estimated using international accumulation and comparison of VNTR genotyping data.

[Kang HY, Wada T, Iwamoto T, Maeda S, Murase Y, Kato S, Kim HJ, Park YK]

### 4. 結核菌と結核症の発生と遺伝的進化 / Genesis of a tubercle bacillus and the tuberculosis, and their hereditary evolution

結核菌はおよそ 3.5 万年前に地球上に出現し、その遺伝子水平伝達により変異してヒトに適応したものが増殖した菌であると推定される。約 1,000 年前からの世界での急激な人口増加が起こるとともに、変異北京系統株である modern type が出現し、それは中国中部から東南アジアなど各国に拡大していった。しかし、日本と韓国では分離株の大部分が ancient type であり、modern type が主体を占める中国大陸とは異なっている。これらの違いを生じさせた原因を探る研究は、結核の疫学および臨床医学に新しい視角を与えると考えられる。

[岩井和郎、前田伸司、村瀬良朗]

### 5. 再燃・再感染発病の鑑別における VNTR 法の有用性 / Usefulness of the VNTR analysis for the distinction between relapse and re-infection in tuberculosis

結核の再発には内因性再燃だけでなく、外来性再感染もあり得ることが報告されているが、我が国における両者の頻度は明らかでない。そこで、複十字病院における標準治療を終了した肺結核の再発症例 (n=45) を対象として、IS6110-RFLP 法及び VNTR 法 (JATA(15)-VNTR と optimized 15-loci MIRU-VNTR) を用いた鑑別を実施した。その結果、対象症例における再感染発病の割合は 9% であり、91% は内因性再燃であると鑑別された。背景因子を比較すると、再感染発病は治療終了後から時間がより経過してから発生しており (29 ヶ月後 vs. 9 ヶ月後、 $p < 0.01$ )、また、糖尿病・アルコール大量摂取・医療従事者等の結核発病または感染の危険要因を有する割合が高かった。RFLP 法と VNTR 法の鑑別結果は全ての症例で一致しており、現在、全国的に導入を進めている VNTR 法が再燃の鑑別においても有用であると考えられた。[村瀬良朗、伊藤邦彦、吉山 崇、大角晃弘、御手洗聡、前田伸司]

### 6. 抗酸菌モデル生物 *M. smegmatis* エネルギー代謝酵素に対するポリミキシン B の阻害作用 / Polymyxin B identified as an inhibitor of alternative NADH dehydrogenase and malate: quinone oxidoreductase from the Gram-positive bacterium *Mycobacterium smegmatis*.

Tuberculosis is the leading cause of death due to a single infectious agent in the world and the emergence of multidrug-resistant strains prompted us to develop new drugs with novel targets and mechanism. Here, we screened a natural antibiotics library with *Mycobacterium smegmatis* membrane-bound dehydrogenases and identified polymyxin B (cationic decapeptide) and nanaomycin A (naphtoquinone derivative) as inhibitors of alternative NADH dehydrogenase [50% inhibitory concentration (IC(50)) values of 1.6 and 31 microg/ml, respectively] and malate: quinone oxidoreductase (IC(50) values of 4.2 and 49 microg/ml, respectively). Kinetic analysis on inhibition by polymyxin B showed that the primary site of action was the quinone-binding site. Because of the similarity in K(m) value for ubiquinone-1 and inhibitor sensitivity, we examined amino acid sequences of actinobacterial enzymes and found possible binding sites for L-malate and quinones. Proposed mechanisms of polymyxin B and nanaomycin A for the bacteriocidal

activity were the destruction of bacterial membranes and production of reactive oxygen species, respectively, while this study revealed their inhibitory activity on bacterial membrane-bound dehydrogenases. Screening of the library with bacterial respiratory enzymes resulted in unprecedented findings, so we are hoping that continuing efforts could identify lead compounds for new drugs targeting to mycobacterial respiratory enzymes.

[Mogi T, Murase Y, Mori M, Shiomi K, Omura S, Paranagama MP, Kita K]

#### 7. 塩基配列分析に基づく非結核性抗酸菌同定 / Identification of nontuberculous mycobacteria by DNA sequencing analyses

非結核性抗酸菌の菌種同定キットである DND-DNA hybridization (DDH) で同定できなかった抗酸菌について塩基配列分析法で同定を行っている。同定依頼株の中に齋藤らが新種抗酸菌として報告した *Mycobacterium shinjukuense* が 10 株ほど検出された。本抗酸菌は、16S rRNA 遺伝子を利用した一部の結核菌同定検査で非結核性抗酸菌にも関わらず、結核菌陽性と判定される注意すべき抗酸菌であった。[鹿住祐子、前田伸司]

#### 8. 感染性物質（病原体等を含む）運搬における輸送用容器の耐久性と事故時対応について / The durability of the container and accident response in transportation of infectious materials (including pathogens)

国連番号 UN3373 の相当する感染性物質運搬用容器で国産と海外製品の比較では、国連検定基準に合格していても日本の検定を受けると基準に満たない容器があった。結核菌運搬用の UN2814 用容器をトラック (2t と 4t トラック) によって潰した実験では国連規格容器が潰れても菌を入れている 1 次容器に損傷はなかった。さらに国連規格容器を使わない実験でも吸収剤によって全て吸収された。これにより、病原体等の運搬に国連規格容器と吸収剤を使用すると国連記規格容器が破損しても 1 次容器は破損しない可能性が高く、たとえ 2 次容器が破損しても 3 次容器が飛散をくい止めることができ、1 次容器は破損しても内部の菌液は吸収材で全て吸収される。この実験によって病原体等の運搬時に交通事故のような大きな事故が生じても病原体等を吸収材に包み国連規格容器に入れることによって社会（環境）への微生物による汚染を防ぐ事が出来ると考えられる。[鹿住祐子、御手洗聡、伊木繁雄、杉山和良]

### 動物実験科

1. 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、新抗結核薬、化学療法、結核ワクチン、臨床診断ツールの評価・研究・開発—において、動物実験施設を活用した *in vivo* 実験は必要不可欠である。本施設では質の高い研究業務が遂行できるよう十分な安全性を確保し、研究環境を整え、結核の基礎研究における動物実験を技術的に支援している。

[宇田川忠、土井教生]

#### 2. 異なる投与経路による抗結核 BCG 予防ワクチン効果の比較検討 / A comparative study of anti-infective activity of live BCG against TB, by the different routes of vaccination in guinea pig model

【背景】従来、我が国における BCG ワクチンの人への投与経路としては経皮投与で実施されてきている。昨今、マウスを用いた実験で、経気道投与が経皮投与に比べて、より強い BCG ワクチン効果を示すとする報告がある。他方、一定期間での結核菌感染実験において結核菌の経皮感染は経気道感染に比べて脾臓に強い病変が発現するのに対し、肺では弱い病変を示すことから、BCG を経皮投与した場合にも多くの BCG 菌は脾臓に留まり、これにかかわる免疫担当細胞は脾臓中心に存在すると考えられる。そこで今回、肺および肺の付属リンパ節の BCG 感作を考慮し、モルモットを用いて BCG の経気道投与を行い、結核菌感染（噴霧吸入感染）に対する BCG ワクチンの感染防御効果を従来の BCG 皮下投与と比較した。BCG の経気道感作がより有効であることが示されれば、開発途上にある新しい抗結核ワクチンの有効性を検討するための新たな評価系の構築、また、将来の結核ワクチンの新しい投与経路の一つとなる可能性があると考えられる。

【目的】モルモットを用いた動物実験では、結核菌の皮内投与より肺に強い病変が認められ経気道感染と同様な感染像が得られることから、BCG の経気道感作により肺および所属リンパ節で効果的な感作ができれば強力なワクチン効果を期待することができる。BCG を噴霧免疫したモルモットの結核感染抵抗性を皮内免疫法と比較した。

【方法】(1)経鼻： $5 \times 10^5$ cfu,  $5 \times 10^6$ cfu、(2)経気管内： $10^6$ cfu、(3)噴霧： $3 \times 10^4$ cfu,  $3 \times 10^5$ cfu、(4)皮内： $10^4$ cfu の各経路で BCG を投与し、BCG 投与後 8 週で非感作対照群と共に結核菌エルドマン株 (10-20cfu) を噴霧感染させ、その後、5 週で解剖し、摘出した肺、

脾臓から結核菌の還元培養を行い、算出した各臓器の生菌数を BCG の各投与経路群間、及び非感作群と比較した。

【結果】各経路による BCG 感作群と非感作対照群の間で、肺、脾臓とも、有意 ( $p<0.01$ ) に BCG の抗結核ワクチン効果が認められた。しかし投与経路の異なる BCG 感作群間では肺、脾臓、ともに有意差は認められなかった。[宇田川忠]

## レファレンス業務

### 1. QFT-2G 検査

2009 年度は 5,409 検体、2010 年度は 1,291 検体の検査を行った。

### 2. QFT ゴールド検査

2009 年度は 519 検体、2010 年度は 6,405 検体の検査を行った。

### 3. QFT-2G 実技講習

2009 年度は 10 施設 10 名の実技講習を行った。2010 年度は QFT-2G 販売中止に伴い、本講習の受講性はいなかった。

### 4. QFT ゴールド実技講習

2009 年度は、12 施設 12 名の実技講習を行った。2010 年度は、24 施設 28 名の実技講習を行った。

5. 細菌検査科では、レファレンス業務として結核菌をはじめとする抗酸菌全般の薬剤感受性検査を受託し、同時に遺伝子あるいは生理・生化学的方法による抗酸菌同定検査を実施している。

2009 年に 666 株の抗酸菌検査を実施した。また、薬剤感受性検査の精度管理用標準株を用いて 88 施設（国内 85・海外 3）にパネルテストを実施した。さらには廃棄予定の多剤耐性結核菌 384 株について譲渡・保管を行っている。

2010 年度に結核菌検査に関するレファレンス機能として、国内 82 施設・海外 4 施設（輸出 150 株・輸入 200 株）に対して薬剤感受性検査外部精度評価を実施した。また非結核性抗酸菌を含む同定・薬剤感受性検査等を 42 件実施した。さらに多剤他姓結核菌の細菌学的研究のために 5 株を国内研究機関に参与している。

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

保健所、病院等が行った疫学調査により判明した集団感染や院内感染疑い例において、確認のための結核菌型別をレファレンス業務として受託している。2009 年度は 90 件、2010 年度は 114 件の分析を行った。

### 7. 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。2009 年度は 93 件、2010 年度は 150 件の分析を行った。

### 8. 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。2009 年度は 10 件、2010 年度は 6 件の分析を行った。

## 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カンボジア、モンゴルでの薬剤耐性サーベイの精度保証などを実施している。さらに 2010 年からは WHO stop TB sub-group である Global Laboratory Initiative (GLI) のコアメンバーとなっている。

結核検査室の機能強化は世界保健機関の推奨するところであり、JICA プロジェクトや TBCAP、TB TEAM での専門家派遣等にも協力し、当該地域の抗酸菌検査精度向上、検査機能強化に貢献している。

【論文】 Buyankhishig B, Naranbat N, Mitarai S, Rieder HL : Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis.* (in press)

## 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内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) 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.
- (2) Aono A, Azuma Y, Mitarai S, Ogata H : Rapid prediction of BACTEC MGIT 960 culture result by COBAS AmpliCor *Mycobacterium* PCR detection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 ; 64 : 35—38.
- (3) 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 ; 373 : 1861—1873.
- (4) Higuchi K, Kondo S, Wada M, Hayashi S, Ootsuka G, Sakamoto N, Harada N : Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. *J Infect*. 2009 ; 58 : 352—357.
- (5) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Nakajima Y, Ogata H : Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon-gamma assays. *Epidemiol Infect*. 2009 ; 137 : 1691—1698.
- (6) Hang NT, Ishizuka N, Keicho N, Hong LT, Tam DB, Thu VT, Matsushita I, Harada N, Higuchi K, Sakurada S, Lien LT : Quality assessment of an interferon-gamma release assay for tuberculosis infection in a resource-limited setting. *BMC Infect Dis*. 2009 ; 9 : 66.
- (7) Abe A, Yamada H : Harmol induces apoptosis by caspase-8 activation independently of Fas/Fas ligand interaction in human lung carcinoma H596 cells. *Anticancer Drugs*. 2009 ; 20 : 373—381.
- (8) Lien LT, Hang NTL, Kobayashi N, Yanai H, Toyota E, Sakurada S, Thuong PH, Cuong VC, Nanri A, Mizoue T, Matsushita I, Harada N, Higuchi K, Le Tuan A, Keicho N : Prevalence and Risk Factors for Tuberculosis Infection among Hospital Workers in Hanoi, Viet Nam. *PLoS One*. 2009 ; 4 : e6798.
- (9) Mogi T, Murase Y, Mori M, Shiomi K, Omura S, Paranagama MP, Kita K : Polymyxin B identified as an inhibitor of alternative NADH dehydrogenase and malate: quinone oxidoreductase from the Gram-positive bacterium *Mycobacterium smegmatis*. *J Biochem*. 2009 ; 146 : 491—499.
- (10) Funakoshi T, Kazumi Y, Okada R, Nishimoto K, Saito M, Amagai M, Shimura H, Ohyama M : Intractable ulcer caused by *Mycobacterium shinshuense*: successful identification of mycobacterium strain by 16S ribosomal RNA 3'-end sequencing. *Clin Exp Dermatol*. 2009 ; 34 : e712—715.
- (11) Yamada H, Mitarai S, Chikamatsu K, Mizuno K, Yamaguchi M : Novel freeze-substitution electron microscopy provides new aspects of virulent *Mycobacterium tuberculosis* with visualization of the outer membrane and satisfying biosafety requirements. *J Microbiol Methods*. 2010 ; 80 : 14—18.
- (12) Disratthakit A, Doi N, Takenaga M, Ohta Y : Anti-tuberculosis activity and drug-interaction with nevirapine of inhalable lipid microspheres containing rifampicin in murine model. *Journal of Microencapsulation*. 2010 ; 27 : 365—371.
- (13) Murase Y, Maeda S, Yamada H, Ohkado A, Chikamatsu K, Mizuno K, Kato S, Mitarai S : Clonal Expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Tuberculosis, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2010 ; 16 : 948—954.
- (14) Disratthakit A, Doi N : *In Vitro* Activities of DC-159a, a new-generation fluoroquinolone, against *Mycobacterium* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 ; 54 : 2684—2686.
- (15) Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi JI, Kato S, Mori T, Kirikae T : Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect*. 2010 ; 16 : 1164—1168.
- (16) Fujita A, Ajisawa A, Harada N, Higuchi K, Mori T : Performance of a Whole-Blood Interferon-Gamma Release Assay with *Mycobacterium* RD1-Specific Antigens among HIV-Infected Persons. *Clin Dev Immunol*. 2011 ; 2011 : 325295. Published online 2010 August 10. doi: 10. 1155/2011/325295.
- (17) Teruya H, Tateyama M, Hibiya K, Tamaki Y, Haranaga S, Nakamura H, Tasato D, Higa F, Hirayasu T, Furugen T, Kato S, Kazumi Y, Maeda S, Fujita J : Pulmonary *Mycobacterium parascrofulaceum* infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an AIDS patient. *Intern Med*. 2010 ; 49 : 1817—1821.
- (18) Marumo K, Nakamura H, Tazawa S, Kazumi

- Y, Kawano R, Shirata C, Taguchi K, Kikuchi T, Nagashima G : Isolation of novel mycobacteria contaminating an aquarium fish tank in a Japanese university hospital. *J Appl Microbiol.* 2010; 109 : 558–566.
- (19) Sekiguchi J, Disratthakit A, Maeda S, Doi N : Characteristic resistance mechanism of DC-159a, a new generation of respiratory quinolone, in *Mycobacterium tuberculosis* [C1-089] 50<sup>th</sup> ICAAC Meeting (Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy), Boston US / September 12–15, 2010.
- (20) Disratthakit A, Sekiguchi J, Doi N : Drug interaction and combination effects of new respiratory quinolone DC-159a and first-line anti-TB drugs in a murine model [F1-2096] 50<sup>th</sup> ICAAC Meeting (Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy), Boston US / September 12–15, 2010.
- (21) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K : Use of the QuantiFERON-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 819–27.
- (22) Maeda S, Wada T, Iwamoto T, Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S : Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* isolated from throughout Japan: phylogeny and genetic features. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 1201–1204.
- (23) Hibiya K, Kazumi Y, Nishiuchi Y, Sugawara I, Miyagi K, Oda Y, Oda E, Fujita J : Descriptive analysis of the prevalence and the molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* complex-infected pigs that were slaughtered on the main island of Okinawa. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2010 ; 33 : 401–421.
- (24) Kang HY, Wada T, Iwamoto T, Maeda S, Murase Y, Kato S, Kim HJ, Park YK : Phylogeographical particularity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in South Korea based on international comparison with surrounding countries. *J Med Microbiol.* 2010 ; 59 : 1191–1197.
- (25) Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Kato S, Mori T, Kirikae T : Evaluation of a line probe assay for the rapid detection of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol.* 2011 ; 60 : 184–188.
2. 和文発表  
<定期刊行物>
- (1) 樋口一恵, 原田登之 : Interferon-gamma release assays (IGRA) の研究課題. *結核.* 2009 ; 84 : 173–86.
- (2) 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 東 由桂, 山田博之, 御手洗聡 : 発光ダイオードを使用した蛍光顕微鏡による抗酸菌塗抹検査精度. *結核.* 2009 ; 84 : 627–628.
- (3) 近松絹代, 水野和重, 山田博之, 御手洗聡 : 多剤耐性結核菌における Rifampicin と Rifabutin の交差耐性の検討. *結核.* 2009 ; 84 : 631–633.
- (4) 前田伸司, 村瀬良朗 : 結核菌の反復配列多型 (VNTR) 標準分析法の確立と型別データベースの構築, 第 84 回結核病学会総会ミニシンポジウム II. *結核菌分子疫学の展望.* *結核.* 2009 ; 84 : 784–786.
- (5) 原田登之, 樋口一恵 : クオンティフェロン (QFT) 検査の原理と有用性. *化学療法の領域.* 2009 ; 25 : 88–96.
- (6) 和田崇之, 前田伸司 : 北京株. 保健師・看護師の結核展望. 2009 ; 47 : 86–89.
- (7) 原田登之 : 次世代の QFT. 複十字. 2009 : 328 : 8.
- (8) 御手洗聡 : 結核菌感染の臨床的考え方. *感染制御.* 2009 ; 5 : 337–342.
- (9) 御手洗聡 : 結核の診療における最新知見とバイオセーフティ. *医学のあゆみ.* 2009 ; 231 : 35–40.
- (10) 御手洗聡 : 多剤耐性結核. *最新医学.* 2009 ; 64 : 439–444.
- (11) 加藤朋子, 御手洗聡 : 多剤耐性結核菌 (MDR-TB) 超多剤耐性結核菌 (XDR-TB). *臨床と微生物.* 2009 ; 36 : 631–637.
- (12) 御手洗聡 : 「最前線 ! ICT が注意すべき微生物対策 10」特集 6. 結核菌 (耐性菌・検査). *INFECTION CONTROL.* 2009; 18:1012–1019.
- (13) 吉山 崇 : 4. 接触者健診における QFT の適用の限界と今後の対策. 第 84 回結核病学会総会シンポジウム VI. 新しい結核感染診断法の課題と展望. *結核.* 2010 ; 85 : 26–27.
- (14) 土井教生 : 3. 抗結核薬の未来は明るいのか? 新薬開発への期待・現状・問題点—前臨床段階にある新規抗結核薬の開発研究の現状とその問題点—. 第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム III. *結核.* 2010 ; 85 : 117–118.

- (15) 土井教生：3. 日本における多剤耐性結核—多剤耐性結核に対する新たな治療薬—. 第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム V. 結核. 2010 ; 85 : 131-133.
- (16) 岩井和郎, 前田伸司, 村瀬良朗：結核菌と結核症の考古学 — その発生から世界流行まで —. 結核. 2010 ; 85 : 465-475.
- (17) 樋口武史, 御手洗聡：結核感染診断の新技术と精度管理. 結核. 2010 ; 85 : 483-494.
- (18) 原田登之：ミニ特集「接触者健診に役立つ結核感染に関する科学的根拠の検討」. 結核. 2010 ; 85 : 595-599.
- (19) 吉山 崇：院内感染対策における接触者健診と QFT 検査のあり方. 結核. 2010 ; 85 : 601-607.
- (20) 御手洗聡：抗酸菌検査施設を対象とした薬剤感受性検査外部精度評価 2009 年度結果. 結核. 2010 ; 85 : 639-642.
- (21) 奥村昌夫, 吉山 崇, 前田伸司, 鹿住祐子, 東由佳, 上山雅子, 森本耕三, 倉島篤行, 尾形英雄, 工藤翔二：当院における超多剤耐性結核症 (XDR-TB) の臨床的検討. 結核. 2010 ; 85 : 737-742.
- (22) 原田登之：結核感染診断 IGRA について. 複十字. 2010 ; 334 : 12.
- (23) 三木 誠, 清水川稔, 岡山 博, 佐藤正俊, 入江太一, 北 純, 鹿住祐子：結核性皮下膿瘍が合併した *Mycobacterium septicum* による肺非結核性抗酸菌症の第 1 報告例. 日本内科学会雑誌. 2010 ; 99 : 825-827.
- (24) 青野昭男：結核の感染診断—ツベルクリン反応検査から IGRA テストへ—. モダンメディア. 2010 ; 56 : 329-332.
- (25) 原田登之：QFT 検査による結核感染診断, 質疑応答 Q&A. 日本医事新報. 2010 ; 4479 : 93-94.
- (26) 御手洗聡：感染症ゲノム解析と核酸検査 (Nucleic Acid-Based Testing) 結核菌感染症. 日本臨床. 2010 ; 68 : 550-555.
- (27) 御手洗聡：高齢者結核. 老年医学. 2010 ; 48 : 1317-1320.
- (28) 西山裕之, 御手洗聡：勧奨接種ワクチン—現行ワクチンの問題点と将来に向けて—. 臨床検査. 2010 ; 54 : 1328-1333.
- (29) 御手洗聡：腸管感染症検査ガイドライン 6) 腸結核. 日本臨床微生物学会雑誌. 2010 ; 20(S1) : 35-37.
- (30) 鹿住祐子：結核菌の保管と運搬 —医療機関への教育訓練と結核菌運搬の経験より. 化学療法
- 法の領域. 2011 ; 27 : 111-115.
- <単行本>
- (1) 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. ブーノーシスハンドブック. メディカルサイエンス社 (2009).
- (2) 小栗豊子, 御手洗聡：(分担)：抗酸菌検査. 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン (2009).
- (3) 御手洗聡：(分担)：検査結核・抗酸菌の検査 (結核菌リファンピシン耐性遺伝子検査を含む) 臨床検査ガイド 2011-2012. Medical Practice 編集委員会 (2011).
- (4) 御手洗聡：(分担)：抗酸菌の検査. 日本感染症学会. 感染症専門医テキスト (2011).
- <報告書等>
- (1) 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. 2009.
- (2) 御手洗聡：菌バンク機能の活用及び病原体サーベイランスの構築. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 42-55.
- (3) 原田登之：免疫脆弱集団 (高齢者・小児・HIV 等) における感染診断の評価. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 129-132.
- (4) 御手洗聡：結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 133-137.
- (5) 前田伸司：蛍光標識プライマーを用いたマルチプレックス PCR 法による結核菌の型別. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 138-143.
- (6) 鹿住祐子, 御手洗聡：結核菌輸送に関する実証

- 輸送による研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「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」(研究代表者 杉山和良)平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月; 29-35.
- (7) 鹿住祐子, 御手洗聡: 結核菌輸送に関する研修とアンケート調査. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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」(研究代表者 杉山和良)平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月; 41-51.
- (8) 御手洗聡: 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. 分担研究報告書. 平成 21 年度厚生労働省国際医療協力研究委託費「19 公2 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 山田紀男). 平成21年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医療センター. 2010年7月; 37-39.
- (9) 御手洗聡: 菌バンク機能の活用及び病原体サーベイランスの構築. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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)平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月.
- (10) 原田登之: 免疫脆弱集団(高齢者・小児・HIV 等)における感染診断の評価. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月; 136-140.
- (11) 御手洗聡: 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月; 141-145.
- (12) 前田伸司: 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月; 146-150.
- (13) 御手洗聡: 菌バンク機能の活用及び病原体サーベイランスの構築. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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)平成 20~22 年度総合研究報告書. 2011 年 3 月; 20-25.
- (14) 御手洗聡, 鹿住祐子: 結核菌のバイオリスク管理の強化及び必要な教材等の開発と実践に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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」(研究代表者 杉山和良)平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月; 33-61.

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- (1) Harada N: The impacts of IGRAs on contact tracing -Japanese experiences-. 2<sup>nd</sup> Global Symposium on Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs); Dubrovnik, May 30-June 1, 2009.
- (2) Higuchi K, Kondo S, Wada M, Hayashi S, Ootsuka G, Sakamoto N, Harada N: Contact investigation in a primary school using IGRAs. 2<sup>nd</sup> Global Symposium on Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs); Dubrovnik, May 30-June 1, 2009.
- (3) Mitarai S: Genotyping: process and application. US-Japan Cooperative Medical Science Program's Tuberculosis and Leprosy Panel Good Clinical Practice Workshop. Hong Kong, August 4-5, 2009.
- (4) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Nakajima Y, Sekiya Y, Ogata H: Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon-release assays. 19<sup>th</sup> European Respiratory Society Annual Congress; Vienna, September 2009.
- (5) Higuchi K, Takayanagi K, Mitarai S, Aoki S, Harada N, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Sekiya Y, Mori T: Sequential analysis of interferon-release assay results in active tuberculosis patients. 19<sup>th</sup> European Respiratory Society Annual Congress; Vienna, September 2009.
- (6) Harada N: The impacts of QuantiFERON on contact tracing and screening of Healthcare workers - Japanese experiences -. Japan-China-Korea TB Research Institute Academic Forum; Tokyo,

- November 2009.
- (7) Fujiwara N, Naka T, Goda R, Mizuno S, Yoshimura M, Matsumoto S, Ogura H, Maeda S : Structure and host recognition of antigenic serotype 7 , 13 glycopeptidolipids from *Mycobacterium intracellulare*. Infection 2009 by Federation of Infection Societies ; Birmingham, November 2009.
- (8) Harada N : Interferon-gamma release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. 3<sup>rd</sup> China-Japan Science Forum (Disease Prevention and Control) ; Wuhan, March 2010.
- (9) Higuchi K, Harada N, Sekiya Y : Effects of shaking methods of blood collection tubes on QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube assays . 20<sup>th</sup> European Respiratory Society Annual Congress; Barcelona, September 2010.
- (10) Doi N : <Invitation Lecture> New generation of respiratory quinolone DC-159a for the treatment of TB and M(X)DR-TB. 8<sup>th</sup> IDDST (Annual Congress of “International Drug Discovery Science and Technology”), Section 3-8: MDR/XDR-TB and Malaria Drug Discovery ; Beijing, October 23 – 26, 2010.
- (11) Maeda S, Wada T, Murase Y, Iwamoto T, Kato S : Standard variable number of tandem repeats (VNTR) system for genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. Infection, Genetics and Evolution : 10<sup>th</sup> International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases ; Amsterdam, November, 2010.
- (12) Wada T, Iwamoto T, Yoshida S, Hase A, Shinji Maeda S : Comprehensive analysis of *Mycobacterium tuberculosis* clinical strains in Japan: Their evolution , epidemiological characteristics , and genomic comparison . Infection, Genetics and Evolution : 10<sup>th</sup> International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases. Amsterdam; November 2010.
- (13) Buyankishig B, Naranbat N, Oyuntuya G, Mitarai S : How useful is line-probe assay for drug susceptibility testing in developing countries? . 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health ; Berlin, November 11 – 15, 2010.
- (14) Chibumba R, Nyambe E, Mitarai S, Mulenga LN, Muvwimi M, Musonda S, Kabanje SK : Situational analysis of tuberculosis diagnostic primary health centre laboratories in Zambia. 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health ; Berlin, November 11 – 15, 2010.
- (15) Kayebeta A, Murakami K, Mambo M, Habeenzu C, Samungole G, Omuro N, Mitarai S, Yamada N : Challenges in implementing the out-reach X-ray service within the urban community in Zambia . 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health ; Berlin, November 11 – 15, 2010.
- (16) Yamada H, Mitarai S, Sugamoto T, Matsumoto H, Chikamatsu K, Mizuno K, Aono A, Fujiki A : Improved polyacrylamide-based artificial sputum with cultured cell and formalin-fixed TB bacilli. 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health ; Berlin, November 11 – 15, 2010.
- (17) Doi N : <Invitation Lecture> Updated status on activities around new TB drugs on the globe and inhalation drug development in the context of TB/HIV. 11<sup>th</sup> International Symposium on “Advances in Technology and Business Potential for New Drug Delivery Systems” ; Mumbai, February 16 – 17, 2011.
2. 国内学会
- (1) 土井教生 : 新抗結核薬・抗酸菌化学療法をめぐる最近の話題・教育講演-5. 第 57 回日本化学療法学会総会 ; 東京, 2009 年 6 月.
- (2) 土井教生 : ミニシンポジウム III-3. 抗結核薬の未来は明るいか? 新薬開発への期待・現状・問題点ー前臨床段階にある新規抗結核薬の開発研究の現状とその問題点ー. 第 84 回日本結核病学会総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (3) 土井教生 : ミニシンポジウム V-3. 日本における多剤耐性結核ー多剤耐性結核に対する新たな治療薬ー. 第 84 回日本結核病学会総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (4) 樋口一恵 : シンポジウム V. 結核感染診断の新技術と精度管理「QuantiFERON TB2-/3G の精度保証」. 第 84 回日本結核病学会総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (5) 原田登之 : シンポジウム VI. 第 87 回 ICD 講習会. 新しい結核感染診断法の課題と展望「QFT の精度管理と感度向上に関する研究成果」. 第 84 回日本結核病学会総会 ; 札幌, 2009 年 7 月.
- (6) 原田登之, 樋口一恵, 森 亨 : QFT-2G 検査における高陰性コントロール検体の取り扱いについて. 第 84 回日本結核病学会総会 ; 札幌,

- 2009年7月.
- (7) 樋口一恵, 原田登之: QFT-2Gの精度管理. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (8) 樋口一恵, 原田登之: QFT-2Gの精度に関わる因子の解析. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (9) 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FT-2Gの使用例. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (10) 上山雅子, 近松絹代, 吉山 崇, 尾形英雄, 工藤翔二, 御手洗聡: 臨床分離結核菌群における*M. bovis*の分離頻度. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (11) 近松絹代, 水野和重, 角 泰人, 山田博之, 御手洗聡: 多剤耐性結核菌に対するRifabutinの薬剤感受性. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (12) 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 東 由桂, 尾形英雄, 御手洗聡: 発光ダイオード蛍光顕微鏡(AFTER fluorescence LED)の臨床評価. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (13) 山田博之, 近松絹代, 水野和重, 角 泰人, 御手洗聡: 急速凍結置換法樹脂包埋標本での抗酸菌外膜観察の試み. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (14) 角 泰人, 御手洗聡, 加藤誠也: パキスタン・ラホール市における結核診断センターの機能改善活動. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (15) 御手洗聡: 薬剤感受性検査の精度保証. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (16) 前田伸司, 村瀬良朗: ミニシンポジウム. 結核菌分子疫学の展望「結核菌の反復配列多型(VNTR)標準分析法の確立と型別情報データベースの構築」. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (17) 和田崇之, 前田伸司, 岩本朋忠, 長谷 篤: 地域的に限定されないVNTR型別結核菌の同定と広範的分子疫学へのアプローチ. 第84回日本結核病学会総会; 札幌, 2009年7月.
- (18) 御手洗聡, 近松絹代, 水野和重, 山田博之: GenoType MTBDR plus Solid Phase Line Probe Assayの基礎的評価. 第156回結核病学会関東支部会; つくば, 2009年9月.
- (19) 合田麗奈, 中 崇, 前田伸司, 矢野郁也, 水野浄子, 小林貴美子, 藤原永年: MAC血清型13型菌由来糖ペプチド脂質の構造修飾と宿主免疫. 第82回日本生化学大会; 神戸, 2009年10月.
- (20) 鹿住祐子, 御手洗聡, 杉山和良: 特定病原体等の運搬における吸収材の有用性と国連規格容器による事故対応. 第9回バイオセーフティ学会総会・学術集会; 仙台, 2009年12月.
- (21) 原田登之: クオンティフェロン®TBゴールドの問題点. 第40回結核・非定型抗酸菌症治療研究会; 東京, 2009年12月.
- (22) 山田博之: 日本と世界の結核の現状と最近の電子顕微鏡所見. 平成21年度日本顕微鏡学会関西支部特別企画講演会; 岡崎, 2010年1月.
- (23) 山田博之, 御手洗聡, 前田伸二, 藤原永年, Apoorva Bhatt, 新田浩二, Radostin Danev, 永山國昭: *kasB* KO 結核菌の透過電子顕微鏡観察. 日本顕微鏡学会第34回関東支部講演会; 東京, 2010年3月.
- (24) 前田伸司: シンポジウム(結核対策の技術革新). VNTR法による分子疫学. 第15回国際結核セミナー; 東京, 2010年3月.
- (25) 前田伸司, 和田崇之, 岩本朋忠: 国内結核菌を効率よく型別するための標準反復配列多型(VNTR)分析法. 第83回日本細菌学会総会; 横浜, 2010年3月.
- (26) 森本耕三, Areeya Disratthakit, 土井教生, 窪田素子, 尾形英雄, 倉島篤行: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症化学療法実施時のリファブチン血中濃度の検討 [PP-868]. 第50回日本呼吸器学会; 京都, 2010年4月.
- (27) 山田博之, 御手洗聡, 前田伸二, 藤原永年, Apoorva Bhatt, 新田浩二, Radostin Danev, 永山國昭: *kasB* KO 結核菌の透過電子顕微鏡観察. 第80回実験結核研究会; 京都, 2010年5月.
- (28) 原田登之: 特別講演「QFTからみた結核感染症の動態」. 第85回日本結核病学会総会; 京都, 2010年5月.
- (29) 原田登之: 第101回ICD講習会「結核の院内感染対策におけるQFTの応用」. 第85回日本結核病学会総会; 京都, 2010年5月.
- (30) 樋口一恵, 関谷幸江, 原田登之: クオンティフェロン®TBゴールド専用採血管の取り扱い方による検査値変動についての検討. 第85回日本結核病学会総会; 京都, 2010年5月.
- (31) 関谷幸江, 樋口一恵, 原田登之: クオンティフェロン®TBゴールドにおけるエンドトキシン混入事例. 第85回日本結核病学会総会; 京都, 2010年5月.
- (32) 近松絹代, 水野和重, 山田博之, 青野昭男, 御

- 手洗聡：GenoType<sup>®</sup>MTBDR Plus による多剤耐性結核菌同定に関する検討。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (33) 山田博之，近松絹代，水野和重，菅本鉄広，藤木明子，松本宏子，御手洗聡：培養細胞とフォルマリン固定した培養抗酸菌を用いた改良人工痰の特性と有用性。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (34) 加藤朋子，近松絹代，水野和重，山田博之，御手洗聡：西アフリカ・ガーナ共和国における *M. africanum* の分離頻度。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (35) 菅本鉄広，西山裕之，近松絹代，水野和重，山田博之，青野昭男，東 由佳，尾形英雄，桑原龍児，御手洗聡：発光ダイオード蛍光顕微鏡 (LW Scientific 社製 Lumin Kit) の臨床評価。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (36) 山本善裕，賀来敬仁，泉川公一，関 雅文，掛屋 弘，河野 茂，柳原克紀，田代隆良，御手洗聡：HTLV-1 関連肺病変に合併した *Mycobacterium shimoidei* 感染症の一例。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (37) 西山裕之，菅本鉄広，御手洗聡：カンボジア国における新規塗抹結核陽性患者中の培養陽性率の評価。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (38) 前田伸司，和田崇之：アガロース電気泳動上で判別可能なマルチプレックス PCR を用いた VNTR 分析。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (39) 和田崇之，團野 桂，松本智成，田丸亜貴，門林順子，松本健二，岩本朋忠，吉田志緒美，前田伸司，長谷 篤：多発性大規模感染株による多剤耐性化事例について。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (40) 岩本朋忠，吉田志緒美，和田崇之，前田伸司，阿部千代治：遺伝的背景の異なる結核菌北京型株の薬剤耐性獲得の能力の差異に関する検討。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (41) 和田崇之，岩本朋忠，吉田志緒美，前田伸司，長谷 篤：マイクロアレイ CGH 法による本邦由来北京型結核菌のゲノム個性解析。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (42) 和田崇之，三宅由起，加藤仁一，吉田英樹，岩本朋忠，田丸亜貴，松本智成，吉田志緒美，前田伸司，下内 昭，長谷 篤：多発性大規模感染に関連する結核菌株による集団事例の疫学情報。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (43) 村瀬良朗，大角晃弘，御手洗聡，前田伸司：結核菌遺伝系統別にみた感染伝播への影響。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (44) 藤原永年，前田伸司，吉村満美子，大原直也，前山順一，瀧井猛将，矢野郁也，山本三郎：BCG Tokyo 172 type I, II 間の脂質生化学的比較。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (45) 岩本朋忠，藤山理世，白井千香，前田伸司，松本智成，和田崇之，田丸亜貴，吉田志緒美，河上靖登：分子疫学情報の蓄積から示唆される多発性大規模感染事例の存在とその検証。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (46) 田丸亜貴，和田崇之，長谷 篤，岩本朋忠，吉田志緒美，前田伸司，松本智成：大阪府における多発性広域感染株について。第 85 回日本結核病学会総会；京都，2010 年 5 月。
- (47) 山田博之，御手洗聡，前田伸司，藤原永年，Apoorva Bhatt，新田浩二，Radostin Danev，永山國昭：*kasB* KO 結核菌の透過電子顕微鏡観察について。日本顕微鏡学会第 66 回学術講演会；名古屋，2010 年 5 月。
- (48) 土井教生：次世代の抗酸菌化学療法展望。第 23 回関東甲信地区・微生物検査研修会；千葉，2010 年 9 月。
- (49) 山田博之，御手洗聡，前田伸司，藤原永年，Apoorva Bhatt，新田浩二，Radostin Danev，永山國昭：*kasB* KO 結核菌の透過電子顕微鏡観察。第 42 回日本臨床分子形態学会；三島，2010 年 9 月。
- (50) 山田博之：顕微鏡像で明らかになる結核菌の素顔。H22 年度生理研研究会（後援：日本顕微鏡学会関西支部）；岡崎，2010 年 10 月。
- (51) 御手洗聡：結核菌薬剤感受性検査の精度保証。第 22 回結核・非定型抗酸菌症治療研究会；東京，2010 年 12 月。
- (52) 鹿住祐子，杉山和良：感染性物質カテゴリー B 輸送用容器使用の現状と容器の問題点。第 10 回バイオセーフティ学会総会・学術集会；横浜，2010 年 12 月。
- (53) 合田麗奈，中 崇，佐藤明正，前田伸司，矢野郁也，水野浄子，小林貴美子，藤原永年：臨床分離株 *Mycobacterium intracellulare* 由来新規血清型特異的糖ペプチド脂質抗原。第 33 回日本分子生物学会年会，第 83 回日本生化学大会合同年会；神戸，2010 年 12 月。
- (54) 菅本鉄広，青野昭男，桑原龍児，水野和重，近

- 松絹代, 山田博之, 御手洗聡: 発光ダイオード(LED) 蛍光顕微鏡の相対性能評価. 第22回日本臨床微生物学会学術集会; 岡山, 2011年1月.
- (55) 青野昭男, 東 由桂, 桑原龍児, 水野和重, 近松絹代, 菅本鉄広, 山田博之, 御手洗聡: プラスチック容器を用いた小川培地の評価. 第22回日本臨床微生物学会学術集会; 岡山, 2011年1月.
- (56) 御手洗聡, 狩長亮二, 山田博之, 羽田野智之, 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 菅本鉄広: TRICORE 集菌キットを用いた結核菌前処理法の検討. 第22回日本臨床微生物学会学術集会; 岡山, 2011年1月.
- (57) 近松絹代, 水野和重, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 御手洗聡: GenoType<sup>®</sup>MTBDR*plus* 及び GenoType<sup>®</sup>MTBDR*sl* による薬剤感受性検査の検討. 第22回日本臨床微生物学会学術集会; 岡山, 2011年1月.
- (58) 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 菅本鉄広, 御手洗聡: 非結核性抗酸菌コロニーコード形成に関する走査型電子顕微鏡観察による検討. 日本顕微鏡学会第35回関東支部講演会; 東京, 2011年3月.

### 3. 対策支援部

部長：小林 典子

#### 概要

対策支援部は主に国・地方自治体や医療機関において結核対策実施の技術的支援の役割を担っている。活動は専門職および行政事務職員の所内研修、前記職種および一般住民に対する現場での研修・講演、セミナー等の開催、結核対策特別促進事業の支援活動、結核対策要員の地域（ブロック）・結核対策推進全国推進協議組織の運営、研究所ウェブサイトの運営などである。2009～2010年度の主な実績は以下の通りである。

1. 研修：結核対策に関わる人材のわが国唯一の育成機関として、所の内外で研修を行っている。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2009年1,680名、2010年1,707名であった。
2. 国際結核セミナー：2009年度は「結核対策の技術革新」と題して、新技術の世界的な推進役を担っている FIND から第一人者であるロッシェニョ・ジョルジオ先生の講演の他、シンポジウムでは、新しいワクチンや結核薬、新しい核酸増幅法を用いた結核菌群の検出や薬剤耐性の診断、そして感染経路の解明方法を紹介した。参加者数は287名であった。2010年度はWHO西太平洋事務局大菅克知先生による西太平洋地域の現状と新5年間の戦略についての講演の他、「リスクグループ対策の新展開」をテーマにシンポジウムを行い、高齢者・住所不定者対策、都市結核・外国人・HIV合併結核、さらにタバコなどに関して最新の知見や先進的な取り組みを紹介した。参加者数259名。
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。2009年度は「結核医療と地域連携の未来像」と題して、DOTSを軸として広がる地域連携に焦点を当て、先駆的な取り組みを紹介した。参加者は306名であった。結核に関する特定感染症予防指針の見直しが行われ、さらに新たな

目標に向かって結核対策を進める時代を迎えることから、2010年度は「結核対策の新機軸」をテーマとした。シンポジウムは「今日の多剤耐性結核（MDR）最新情報」と題して最新の知識・情報の提供を行った。参加者数は289名であった。

4. 世界結核デー記念セミナー：3月24日の世界結核デーを記念して、本部との共催でフォーラムを開催した。2009年度は新型インフルエンザの上陸により、感染症の危機管理体制が大きな話題となった。そこで、特別講演「感染症危機管理～新型インフルエンザおよび結核を中心として」を行い、その対応から見えてきた問題を対談によって明らかにしながら、リスクコミュニケーションの重要性を考える内容とした。2010年度は急逝された結核予防会会長青木正和先生を悼み「研究の成果を活かした新しい対策の樹立－接触者健診の礎」と題して開催し、低まん延化の結核対策のあり方について展望した。
5. 結核予防地区別講習会：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・技術の提供を行った。さらに、結核対策促進事業の実績報告、厚生労働省・各自治体行政事務担当者・結核研究所の相互検討を加え、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2009年1,032名、2010年1,017名であった。
6. 公衆衛生学会総会自由集会：芸能人や繁華街および広域に展開するチェーン店の集団発生事例を通して参加者が議論し、具体的な対応を検討する場である本会議に2009年度95名、2010年度120名の参加を得た。同時に「QFT検査が及ぼす感染後の変化や治療への影響」「接触者健診の手引き第4版解説」「分子疫学を用いた対策の方向性」等の講演を行った。
7. 日本公衆衛生学会総会ブース展示：結核の減少と共に公衆衛生の専門家の関心も低下することから、結核研究所ブースを開設し結核の現状および最新情報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. 結核対策指導者研修修了生による全国会議：2009年度48名、2010年度36名が結核研究所に集い、修了者の知識のリフレッシュとネットワ

ーク構築を目的に全国会議を開催した。「結核医療の提供体制」をテーマに討議を行い、厚生科学審議会結核部会で改定改正作業が進む「結核に関する特定感染症予防指針」への提言をまとめた。

9. 地方自治体や医療機関等からの講師等派遣依頼を受け、講習会、結核対策委員会、コホート検討会、DOTS 推進会議、集団発生対策委員会に出席し講師および助言者を務めた。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 2009 年度 348 会場、2010 年度 333 会場へ出席した。
10. 結核対策推進会議新報の第 10 号(2010 年 3 月)、第 11 号(2011 年 3 月)を発行し、関係機関に新しい結核対策の動向に関する情報提供を行った。
11. 結核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・ファックスを通して 2009 年 1,344 件、2011 年 1,421 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) 2008 年度 全国結核対策推進会議記録
- (2) 2009 年度 全国結核対策推進会議記録
- (3) 2008 年度 14 回国際結核セミナー記録
- (4) 2009 年度 15 回国際結核セミナー記録
- (5) 結核対策推進会議新報 No. 10 2010 年 3 月
- (6) 結核対策推進会議新報 No. 11 2011 年 3 月

企画・医学科

結核研究所にて行う医師および臨床検査技師対象の研修の企画と運営、日本国内における各種の結核研修への協力と講師調整の他、前述の各事業の企画・運営を行った。研修の参加者数は以下のとおり。結核病学会が 2010 年度より創設した認定医・指導医制度のポイントに当所医学科研修が加えられたことから、参加者が増加した。2010 年度より、「医師 8 日間コース」を「医師 5 日間コース」へ、臨床検査技師研修の基礎編と応用編をまとめて抗酸菌検査実習コースとした。

	期間	2009	2010
アドヴァンスコース (三科合同)	10 日間	8	12
医師 5 日間コース	5 日間	16	31

胸部 X 線読影コース	4 日間	23	18
医師臨床コース	3 日間	19	31
結核対策指導者養成研修	15 日間	4	7
抗酸菌検査実習コース	5 日間	27	16
地区別講習会	2 日間	138	147

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	2009	2010
合同アドバンスコース	16 日間	9	12
保健師対策 5 日間コース (2 回合計)	5 日間	147	162
保健師看護師等基礎実践コース (3 回合計)	4 日間	219	232
夏期集中コース	2 日間	100	102
地区別講習会	2 日間	791	699

2009 年度～2010 年度の所内研修参加総数は 983 名、そのうち保健師が一番多く 62.6%、看護師は 36% を占めている。他に大学教員が 10.2%、その他、臨床検査技師や診療放射線技師が数名含まれ DOTS 事業に様々な職種が関わるようになった。また結核医療における地域連携体制強化のため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。接触者健診の強化ならびに院内感染対策について重点的に取り入れた。グループ研究では、QFT 検査の説明や一般向けのリーフレットを作製した。またそこで作成した DOTS の説明案をもとに「DOTS ってなあに？」アニメ版のパンフレットを製作し、結核患者だけでなく医療従事者に対して活用されている。

研究活動では、日本版 DOTS の技術強化を図るため、結核患者の治療における日本版 DOTS を良質にかつ広範に普及させるために開発した「結核看護システム」を試行し、コホート分析をひとつの指標として治療終了後の再発に関する状況、および看護サービスの評価・分析を検討した。

**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および乳房超音波講習会（2009年のみ）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	2009	2010
夏期研修	2日間	14	11
結核対策とX線画像	4日間	3	1
結核対策と医療監視	4日間	14	6
行政担当者研修	4日間	44	48
アドヴァンスコース（三科合同）	10日間	1	1
地区別講習会	2日間	103	171
対がん協会共催講習会	3日間	49	50
マンモグラフィ講習会	3日間	150	100
乳房超音波講習会	2日間	48	--

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胸部画像精度管理研究会の企画・運営・データの集計解析を行った。

**発表業績一覧**

**I. 誌上発表**

1. 欧文発表

- (1) Hoshino H, Uchimura K, Kato S : Factors associated with declining numbers of chronic tuberculosis excretors in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15: 169-73, i.

2. 和文発表

< 定期刊行物 >

- (1) 加藤誠也：BCG 接種制度改正—その後。保健

- 師・看護師の結核展望. 2009 ; 93 : 2-7.
- (2) 永田容子：患者さんからのメッセージ。保健師・看護師の結核展望. 2009 ; 93 : 60-64.
- (3) 小林典子：特集①服薬支援計画とその考え方。保健師・看護師の結核展望. 2009 ; 94 : 4-7.
- (4) 加藤誠也：結核対策のこれから。保健師・看護師の結核展望. 2009 ; 94 : 19-25.
- (5) 小林典子, 永田容子：地域 DOTS の実施状況。保健師・看護師の結核展望. 2009 ; 94 : 37-45.
- (6) 星野齊之, 内村和広, 加藤誠也：集団感染事例における初発患者の職業の影響。結核. 2009 ; 84 : 661-666.
- (7) 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.
- (8) 加藤誠也：第 3 回ストップ結核パートナーズフォーラム開催. 複十字. 2009 ; 327 : 19.
- (9) 石川信克：シリーズ 新しくなった結核研究所（2）研究プロジェクトの課題—「低まん延化の促進」と「世界の結核制圧の基地」を目指して—。複十字. 2009 ; 328 : 3.
- (10) 加藤誠也：低蔓延時代の結核対策の保健・医療組織と人材育成の課題。日本公衆衛生学会雑誌. 2009 ; 56 : 481-484.
- (11) 加藤誠也：最近の結核。皮膚病診療. 2009 ; 31 : 146-150.
- (12) 加藤誠也：潜在性結核感染症と結核の入退院基準。小児科. 2009 ; 50 : 743-748.
- (13) 工藤翔二, 藤正 巖, 加藤誠也：座談会 結核の現状とこれから—超高齢社会を背景とした動向と対策。Infection file. No.28, 2009 年 10 月.
- (14) 加藤誠也：今後の事業所健診／活動性分類の改正／結核医療の提供体制の課題。結核対策推進会議新報. No10, 2010 年 3 月.
- (15) 加藤誠也, 飛世克之：感染症法のもとでの結核医療のありかた。結核. 2010 ; 85 : 95-111.
- (16) 重藤えり子, 永田容子：第 84 回総会シンポジウム; III. 地域 DOTS の課題と今後の課題。結核. 2010 ; 85 : 179-189.
- (17) 加藤誠也, 徳永 修, 吉山 崇：日本のコッホ現象報告の分析。結核. 2010 ; 85 : 777-782.
- (18) 星野齊之, 加藤誠也, 石川信克：近年に於ける小中学校生の結核発生状況の検討。結核. 2010 ; 85 : 839-844.
- (19) 永田容子：特集②DOTS における看護業務と連携の課題。保健師・看護師の結核展望. 2010 ; 95 : 29-35.
- (20) 小林典子：地域のつながりの中で人が育つ。保

- 健師・看護師の結核展望. 2010 ; 95 : 125-132.
- (21) 加藤誠也：結核活動性分類の改正. 複十字. 2010 ; 332 : 11-12.
- (22) 星野 豊：乳がん検診の受診率向上へ向けた取り組み～平成 22 年度マンモグラフィ講習会開催案内～. 複十字. 2010 ; 332 : 20.
- (23) 加藤誠也：第 61 回結核予防全国大会研鑽集会報告. 複十字. 2010 ; 333 : 4-5.
- (24) 加藤誠也：ドイツの結核医療施設を訪ねて. 複十字. 2010 ; 334 : 18.
- (25) 石川信克：これからの結核研究所の位置づけと役割. 複十字. 2010 ; 特別号 : 9.
- (26) 石川信克：しぶとい結核に地道な長期の対策を. 複十字. 2010 ; 335 : 2.
- (27) 加藤誠也：ストップ結核パートナーシップ理事会より. 複十字. 2010 ; 335 : 23.
- (28) 石川信克：低まん延下の結核対策 ―日本および秋田県の課題―. 秋田県公衆衛生学会雑誌. 2010 ; 8 : 3-8.
- (29) 渡辺 浩, 山口一郎, 星野 豊, 他：クリアランス制度等の法整備の現状と放射線診療関係学会等団体の取り組みについて. 日本放射線技術学会雑誌. 2010 ; 66 : 829-832.
- (30) 下内 昭：感染症防御のための公衆衛生の役割結核. 総合臨床. 2010 ; 59 : 400-404.
- (31) 加藤誠也：活動性分類の運用について. 保健師・看護師の結核展望. 2010 ; 96 : 9-14.
- (32) 加藤誠也：事業所健診の展望. 健康管理. 2010 ; 677 : 20-30.
- (33) 加藤誠也：小児の結核. 健康教室. 2010 ; 714 : 56-59.
- (34) 浦川美奈子：正しい知識で予防する結核. 学校保健ニュース高校版 (株式会社インタープレス発行). 2011 年 No.1539.
- (35) 工藤翔二, 加藤誠也, 重藤えり子, 渡辺 彰：結核診療の危機的状況を考える. 呼吸. 2011 ; 30 : 9-19.
- (36) 加藤誠也：学校検診の行方. 結核対策推進会議新報. No11, 2011 年 3 月.
- 報告書. 2010年3月.
- (3) 加藤誠也：罹患構造の変化に対応した対策実施体制整備. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 203-217.
- (4) 加藤誠也：総括研究 結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月.
- (5) 小林典子：日本版 DOTS の技術評価. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 144-162.
- (6) 加藤誠也：コッホ現象報告の分析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 年 3 月 ; 163-170.
- (7) 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. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成22年度総括・分担研究報告書. 2011年3月.
- (8) 加藤誠也：罹患構造の変化に対応した対策実施体制整備. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011 年 3 月 ; 273-277.
- (9) 加藤誠也：総括研究 結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成22年度総括・分担研究報告書. 2011年3月.
- (10) 小林典子：日本版 DOTS の技術評価. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する

<報告書等>

- (1) 星野 豊：平成 21 年度胸部検診精度管理部会胸部画像精度管理研究会報告書. 結核予防会胸部検診精度管理部会. 2009 ; 1-5.
- (2) 石川信克：総括研究 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. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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) 平成21年度総括・分担研究

- 研究」(研究代表者 加藤誠也)平成22年度総括・分担研究報告書. 2011年3月;151-161.
- (11) 加藤誠也:院内DOTS業務調査.厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成22年度総括・分担研究報告書. 2011年3月;256-388.
- (12) 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.厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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)平成20~22年度総合研究報告書. 2011年3月.
- (13) 加藤誠也:罹患構造の変化に対応した対策実施体制整備.厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業「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)平成21年~22年度総合研究報告書. 2011年3月;122-135.
- (14) 星野 豊:平成22年度胸部検診精度管理部会胸部画像精度管理研究会報告書.結核予防会胸部検診精度管理部会. 2010;1-4.
- <単行本>
- (1) 加藤誠也:改正の背景と考え方.結核医療の基準(平成21年改正)とその解説,石川信克監修.結核予防会,東京.2009;7-20.
- (2) 加藤誠也:感染症法におけるLTBIの取り扱い.潜在性結核感染症-概念と診療のポイント,石川信克監修.結核予防会.東京,2009;13-22.
- II. 学会発表・講演**
1. 国際学会
- (1) Hoshino H, Kato S:Chronic excretor. TSRU;Soul, April 14-16, 2009.
2. 国内学会
- (1) 放射線管理・防護・計測研究委員会:ISO9001(QMS)における個人被ばく線量計測器の管理.日本放射線技術学会東京部会放射線管理セミナー;茨城,2009年9月.
- (2) 石川信克:第84回日本結核病学会総会;札幌,2009年7月.
- (3) 加藤誠也,吉山 崇:結核医療提供体制の現状と課題.第84回日本結核病学会総会;札幌,2009年7月.
- (4) 永田容子,山内祐子,小林典子,加藤誠也,森亨:DOTS拡大に向けて-「結核看護システム」の活用(1).第84回日本結核病学会総会;札幌,2009年7月.
- (5) 石川信克:第68回日本公衆衛生学会総会;奈良,2009年10月.
- (6) 加藤誠也,吉山 崇:結核医療提供体制の課題.第68回日本公衆衛生学会総会;奈良,2009年10月.
- (7) 永田容子,山内祐子,小林典子,加藤誠也,森亨:結核看護の質の向上をめざして:1『結核看護システム』の試用を通して.第68回日本公衆衛生学会総会;奈良,2009年10月.
- (8) 小林典子,永田容子,山内祐子,加藤誠也,森亨:結核看護の質の向上をめざして:3 地域DOTSの実施状況と課題.第68回日本公衆衛生学会総会;奈良,2009年10月.
- (9) 石川信克:国際レビュー主催.厚労省科学研究費 外国人招へい事業により、ジョンス・ホプキンス大学客員教授(公衆衛生学)のDr. Broekmansを迎えて「先進国における結核対策のあり方—オランダ,米国および日本の結核制圧の方策」という研究課題でレビューを行った.2010年1月20-31日.
- (10) 加藤誠也:講演「今後の結核対策」.平成21年度全国結核対策推進会議;東京,2010年3月.
- (11) 石川信克:講演「結核低まん延国時代に備えて」.第61回結核予防会全国大会;鳥取,2010年3月18日.
- (12) 石川信克:第85回日本結核病学会総会;京都,2010年4月.
- (13) 加藤誠也,徳永 修,吉山崇:日本のコッホ現象報告の分析.第85回日本結核病学会;京都,2010年4月.
- (14) 永田容子,山内祐子,小林典子,加藤誠也,森亨:「結核看護システム」・・・II:保健所・医療機関における活用を通して.第85回日本結核病学会総会;京都,2010年4月.
- (15) 小林典子,永田容子,山内祐子,加藤誠也,森亨:「結核看護システム」・・・III:DOTSの質的向上をめざして.第85回日本結核病学会総会;京都,2010年4月.
- (16) 放射線管理・防護・計測研究委員会:CTにおける患者被ばくの基礎とCTDIの臨床活用における注意点.第153回日本放射線技術学会東京部会技術フォーラム;東京,2010年8月.
- (17) 石川信克:講演「低まん延下に向けた結核対策の課題」.秋田県公衆衛生学会;秋田,2010年10月7日.

- (18) 石川信克：第 69 回日本公衆衛生学総会；東京，2010 年 10 月。
- (19) 永田容子，山内祐子，小林典子，森 亨：結核看護・・・Ⅱ：「コホート検討会」の実施状況に関する調査から。第 69 回日本公衆衛生学総会；東京，2010 年 10 月。
- (20) 下内 昭，松本健二，有馬和代，團野 桂，小向 潤，吉田英樹：大阪市のホームレスに対する健診および患者支援に関する考察。第 69 回日本公衆衛生学会総会；東京，2010 年 10 月。
- (21) 石川信克：講演「結核の現状と課題 結核に関わると元気がでる」。葛飾区保健所主催；東京，2010 年 10 月 21 日。
- (22) 石川信克：国際合同レビュー主催 厚労省科学研究費 外国人招へい事業により，ノルウェーの TB コンサルタント Dr. Heldal、ニュージーランド医科大学教授 Dr. Reichman、英国感染症対策コンサルタント Dr. Schweiger、UNION の上級結核技術アドバイザー Dr. Fujiwara の 4 名を招へいし，日本の低まん延下に向けた合同レビューを行った。2011 年 1 月 16-21 日。
- (23) 石川信克：講演「『結核』世界の結核 日本の現状」。第 15 回結核予防会婦人会中央講習会；東京，2011 年 2 月 15 日。

## 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、外務省日本 NGO 連携無償資金協力、結核予防会、TBCTA(Tuberculosis coalitions for Technical Assistance：世界保健機関(WHO)、アメリカ疾病管理予防センター(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。活動資金は主にアメリカ合衆国国際開発庁(USAID)による。)による結核対策支援プログラム（2009年までTB CAP (Tuberculosis Control Assistance Program)、2010年よりTB CARE）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（直接監視下短期化学療法）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（多剤耐性肺結核）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、WHO検査研修）と、

個別研修を実施した。また、途上国で研修を行う移動セミナーを、実施している。以上のような途上国の対策担当者を対象とした研修とともに、将来結核分野の国際協力を担う日本人専門家を養成するための研修も実施している。

### 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、WHOの協力組織、ストップ結核パートナーシップ(StopTB Partnership)の技術支援メカニズムであるTBTEAM (TB TEchnical Assistance Mechanism)、TBTC A、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(IUATLD)のメンバーとして、国際的なレベルでの指針・マニュアルの作成等への技術支援活動も行っている。MDGs（ミレニアム開発目標）等目標達成を評価することなど世界の結核問題の正確な把握の必要性から、結核薬剤耐性サーベイ、結核有病率調査などの疫学調査、世界の結核問題の動向の推定に関する技術支援がある。

### 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

### 調査・研究

#### I. 途上国現地での技術支援活動

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

1. JICA カンボジア国結核対策プロジェクトフェーズII（2009年7月終了）及び全国結核有病率調査を中心とした結核対策強化プロジェクト（2009年11月から2012年11月）

2009年11月に「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とした結核対策プロジェクトフェーズIIは終了した。

2009年12月より、「全国結核有病率調査を中心とした結核対策強化プロジェクト」が開始された。結核研究所は、このJICAプロジェクトに加え、TB CAP、TBTEAM等を通じて、結核有病率調査の計画策定・実施に必要な技術の向上（レントゲン撮影・読影、培養）の技術支援を行っている。調査では、これまでの途上国で一般的に利用されてきた塗抹検査以外に、レントゲンによる診断、培養による診断が活用されるため、有病率調査を通じて対策強化が行われることもJICAプロジェクト目標となっている。本調査は、サンプリングによって選ばれた62箇所で15歳以上の住民を対象（総対象者数約4万人）にレントゲン検査により結核疑いをスクリーニングし、結核菌検査（塗抹、培養、同定等）を実施し、人口1万人あたり結核菌陽性肺結核有病率を推定する。実地調査は、2010年12月に開始され、2011年9月までに終了する計画である。

## 2. JICA ミャンマー国主要感染症対策プロジェクト

主要感染症プロジェクトの結核分野では、国家結核対策プログラムの運営能力の強化、DOTS（直接監視下短期化学療法）による患者発見及び治療活動、全国有病率調査の支援、結核菌検査の外部精度管理の改善、また、ヤンゴン及びマンダレー管区の私的医療機関を含めた包括的な結核活動の改善及び自立的な発展を目的としている。2009年度から2010年度においては、有病率調査実施（2009年4月調査開始、2010年12月に暫定結果発表）、レントゲン研修、官民連携のためのワークショップ、検査ネットワーク拡大への技術支援を実施した。

## 3. JICA インドネシア国結核対策プロジェクト

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を構築することを目的に、2008年10月より2011年10月までの3年間の予定で実施中である。

## 4. 外務省日本 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、外務省日本 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月より実施している。2011年5月で終了予定であるが、活動開始から3年が経過し、事業開始前と比較して患者発見数は約1.2倍増加、マニラ、パヤタス両地域において、指標である治療成功率85%以上を維持、治療脱落率5%以下という指標も達成した。

これはフィリピン保健省が結核対策の方針として推奨している官民一体DOTS(PPMD)を元に、RJPIが公的機関とNGOをはじめする民間団体とが協力して、結核患者または結核の疑いがある人が確実に発見され、検査、診断、治療を受けられる体制を整えた成果と考えられる。

## 5. 外務省日本 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療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、外務省日本 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。2009年2月に菌検査サービスを開始し、2009年8月より、レントゲン検査を活用した早期診断サービスを開始した。

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（2009年～2010年度）

国名	プロジェクト名	期間
カンボジア	JICA 全国結核有病率調査を中心とした結核対策強化プロジェクト	2009年11月～
	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～
	TB CAP 国別プロジェクト TB CARE 国別プロジェクト	2006年10月～2010年9月 2010年9月～
	JATA 海外活動拠点	2008年～
パキスタン	TB CAP 国別プロジェクト	2008年10月～2010年9月
インドネシア	JICA 結核対策プロジェクト	2008年10月～
	JATA 支援活動	2009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～2009年3月
	結核研究所結核対策推進研究	1986年～
	TB CAP 国別プロジェクト	2008年10月～2010年9月
タイ	結核研究所国際共同研究	1995年～
	JATA 支援活動	2009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
	外務省日本 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
	DOTSモデルタウンシップ JATA プロジェクト	2001年～
ザンビア	TB CAP 国別プロジェクト	2006年10月～2010年9月
	外務省日本 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9月～

II. 研修活動

1963年に始まった結核国際研修は2008年に45周年を迎えたが、本研修は、時代と共に変化する結核問題や対策指針にあわせ常に内容の改訂を行っている。

1. 国際研修の業務実績

過去2年間に実施した集団研修3コースの日本を含む研修生派遣国は以下の通りで、計54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	2009	6	7	1	1	15
	2010	7	5	0	1	13
DOTS 拡大のための結核菌検査研修	2009	7	1			8
STOP TB HIV・耐性結核対策菌検査研修	2010	7	2	0	1	10
WHO Compact TB Laboratory Training for the Western Pacific Region	2010	7	0	1	0	8
総計	2009-2010	34	15	2	3	54

(1) ストップ結核アクション研修 (JICA 委託、WHO 西太平洋事務所・アメリカ疾病対策センター共催、研修期間：12週間、研修卒業生28名/2009-10)

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、現在は現在の各国の結核対策の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主たる目的とした研修を実施している。内容は、各国の結核対策の現状に関する発表、結核に関する疫学、免疫学、治療学、細菌学を始め、X線写真や結核菌塗抹検査

の精度管理、さらには結核菌塗抹検査の実習など多岐に渡った。過去の研修実施の経験より研修員が疫学概念の習得に相当の時間を要することが認識されていることから、平成22年度より基礎疫学の講義及び演習を3日間設け強化を図った。外部からの講師として、米国 CDC による「基礎疫学とオペレーショナル研究」や、国際結核肺疾患予防連合 (IUATLD) 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、オペレーショナル研究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を通して学んだ。また、WHO からは、私的医療機関連携 (public-private mix, PPM) や多剤耐性結核対策など高度な結核対策の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。

現在の各国の結核対策における問題発見、重要な疑問点の発見、それらを解消するためのオペレーショナル研究の計画案作成し発表を行った。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が、全員が研修を修了できた。

(2) 結核菌検査研修「DOTS 拡大のための結核菌検査研修」(2009年度)及び「STOP TB HIV・耐性結核対策菌検査研修」(2010年度) (JICA 委託、WHO 西太平洋事務所共催、研修期間：9週間、研修卒業生22名/2009-10)

結核検査担当者を対象とした当コースは、1972年から始まり、のべ290名の研修生が修了している。結核対策における結核検査指導者養成を目的として、結核菌喀痰塗抹検査精度管理・検査室のマネジメントを中心に、コースで開発された独自のマニュアル及び GLI (Global Laboratory Initiative: WHO 下部組織) で開発された世界標準 SOP (標準作業手順書) を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、2009年度より時代のニーズに合わせ、最新の結核菌培養等の技術研修、懸案である多剤耐性結核対策の基本知識と技術等を強化し、遺伝子検査法も含んだ内容とした。

(3) WHO Compact TB Laboratory Training for Western Pacific Region (WHO 西太平洋事務局主催、2週間、研修卒業生8名)

本研修には、西太平洋地域諸国7カ国から、8名が参加した。近年、大きな問題となっている多剤耐性結核菌および超多剤耐性結核菌の診断と治療を結

核高蔓延国で実施するためには、結核菌検査に携わる臨床検査技師の人材育成が不可欠である。平成 21 年より、WHO 本部、WHO WPRO 事務局を中心に、西太平洋地域 4 カ国；日本・韓国・香港・オーストラリアの SRL(Supranational Reference Laboratory)間で、臨床検査技師の人材育成について検討してきた。今年度は、今まで検討された研修を具体化、それを弊所で実施することとなった。今回は、世界的に養成が必要とされる、結核菌培養とその薬剤感受性検査を実施できるようになることが目標とし、対象は主に各国の National Reference Laboratory で上記検査を担当している臨床検査技師であった。2 週間と短期間の研修ではあるが、座学だけでなく、実習も十分に含んだ技術を身につける研修内容であった。

#### (4)他本邦研修

沖縄県看護協会（5 回）、国私立大学（9 回）、厚生労働省試験研究機関（7 回）など他団体の国際研修カリキュラムに盛り込まれた結核、HIV 関連事項について、研究所にその個別研修が依頼され（計 23 回）、研究所もしくは実施機関で講義を実施した（473 名受講）。

#### (5)移動セミナー

##### <2009 年度>

##### ① フィリピン国：

平成 22 年 2 月 23 日ー同 24 日にフィリピン国マニラ市トンド地区及びケソン市パヤタス地区を対象地域とし、結核対策を実施する医療従事者、住民保健ボランティア、結核患者とその家族を対象に、“Seminar on Creating Understanding on Data and Knowledge Management of Community Based Responses Against Tuberculosis”と題し、Community DOTS を中心としたセミナーを実施した。平成 22 年 3 月 16 日から同 18 日に、マニラ市保健局結核担当官を対象とした結核患者の診断等に関する情報収集、マニラ市及びケソン市結核担当官を対象とした巡回指導技術の向上についてのセミナーを実施した。

##### ② ザンビア国：

2009 年 10 月 1 日ザンビア国ルサカ市内にて、結核ボランティアを対象としたセミナーを実施した。2009 年 12 月 7 日から同年 12 月 11 日まで、ルサカ市内バウレニ地区及びジョージ地区で患者サポートを行う結核ボランティアと同地区保健所において結核対策に関わる看護師計 39 名を対象に、結核 HIV に関して特にカウンセリング、在宅訪問看護、治療支援について技術と習得を目的として実施した。日本において JICA 国際研修を終了しルサカ市保健局

勤務の 2 名の協力を得て実施した。

##### ③ネパール国：

Lot quality assurance sampling (LQAS) 法に基づく塗抹検査精度管理向上を目的とした研修を実施した。カトマンズの National TB Centre において、1 日の LQAS リフレッシュートレーニング（参加者は全国の精度管理担当者を中心とした 14 名）を実施した。その後、西部地方 Butwal にて西部地方の南部 3 地区について DTLO(地区結核担当官)と鏡検者を対象者に LQAS 法に基づく精度管理拡大準備トレーニングを実施した。

##### <2010 年度>

##### ① ケニア国：

塗抹検査外部精度管理強化のために移動セミナーを実施した。ケニアでの結核対策、および結核検査の状況を把握し、これら地方検査室訪問等で得た知見を基に EQA(External Quality Assurance、外部精度管理) ワークショップを 2010 年 1 月 13 日に実施した。対象は、ケニア中央リファレンスラボである CRL(TB Central Reference Laboratory) 職員と NTP のラボ担当者、ナイロビ市検査指導担当者及び EQA 関連ドナー関係検査技師等とした。これら対象者に国家レベルでのシステム・ネットワーク強化を支援した。また、結研の研修修了者のワークショップを開き、研修修了者のネットワークを強化した。

##### ②インドネシア国：

2010 年 12 月 10 日に、西ジャワ州にパイロット的に導入された過去 1 年間のモデル活動で得られた知見を検証・報告し、その活動の拡大につなげる契機とすることと DOTS 戦略成功を導く要としての結核菌検査の役割と EQA の意義について国際的な視野より認識する。

##### ③ネパール国：

Lot quality assurance sampling (LQAS) 法に基づく塗抹検査精度管理向上を目的とした研修を実施した。全国の精度管理担当者を対象にカトマンズの National TB Centre において、2 日間の塗抹 EQA に関するワークショップを実施した。懸案であった塗抹 EQA に関する National Policy を、ワークショップの際に確立することが出来た。その後、西部地方 Pokara にて北部 2 地区の DTLO(地区結核担当官)と鏡検者を対象者に LQAS 法に基づく精度管理拡大準備トレーニングを実施した。これらワークショップとトレーニングは TOT(Trainer of training)であり、養成された NTC 職員及び、Region 職員がその後、西部地方において同様の精度管理拡大準備トレーニングを 2 回実施した。

④バングラデシュ国：

2月9-10日(水、木)の二日間にわたり都市の結核対策に関するワークショップを開催した。ダッカ市及び周辺地域の結核対策に関わる非政府組織(NGO)、国家結核事業者(NTP)、世界保健機関ダッカ事務所等に参集を呼びかけた。都市の結核対策、結核疫学、東南アジア地域の結核対策について講義を行い、次いでダッカ市の結核対策に関わる関連施設及び団体が所管する施設の結核対策の状況について発表を行った。その後、グループに別れて都市結核の現状、問題点、提言についてグループ討議を行い、討議内容をグループ別に発表した。

(6)派遣専門家研修事業

将来結核分野で国際協力を担う日本人専門家を養成するための研修を実施している。2009年及び2010年度は、5名に対し研修を実施した。研修終了後、バングラデシュ、タイ、フィリピンへ研究協力・対策支援等で派遣された。

<2009年度>

医師1名(期間：平成21年5月18日-同年7月31日)：結核対策に関する知識・技術(結核の現状、疫学、細菌学、検査法、法令、HIV重感染問題、オペレーショナルリサーチ等)の習得を行った。国際研修「ストップ結核アクション研修」参加した。研修終了後、バングラデシュ国ダッカ国際下痢症研究センターにて、研究を行った。

放射線技師1名(期間：平成21年11月9日-平成22年2月6日)：途上国で重要性が増してきているレントゲン検査に関して、主として途上国におけるレントゲン撮影の精度管理に関する研修を行った。フィリピン国マニラ首都圏で結核予防会が実施している外務省 NGO 連携無償事業プロジェクトに派遣された。

エイズ分野援助経験者1名(期間：平成21年12月2日-平成22年3月31日)：HIV結核2重感染問題とそれに対応するための対策の連携は重要な課題となっているため、エイズ分野及びボランティア分野での業務経験者に対して、世界の結核対策に関する知識・技術の習得を目指し、また結核対策における国際ボランティアの潜在的役割の検証を課題として、研修を実施した。

<2010年度>

医師1名：結核対策に関する知識・技術(結核の現状、疫学、細菌学、検査法、法令、HIV重感染問題、オペレーショナルリサーチ等)の習得を行った。国際研修「ストップ結核アクション研修」へ参加し

た。研修終了後、タイ国メー・ソート地区に所在する NGO の運営する病院に赴任し、結核を含む感染症診療に従事した。

臨床検査技師1名：結核対策に関する基礎知識、結核菌検査技術(塗抹・培養・薬剤感受性試験・遺伝子学的試験等)の習得を行った。JICA国際集団研修「STOP TB HIV・耐性結核対策菌検査研修」に研修員として参加した。

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 StopTB Partnership の技術支援メカニズム(TBTEAM)に2008年に登録した。カンボジア国、モンゴル国、ネパール国に対してTBTEAMを通じて現地技術支援を行った。

国際的な結核及びその対策に関する学術組織である IUATLD へは運営にも貢献している。研究所企画主幹がアジア太平洋地区(Asia Pacific Region)の日本国代表(council member)および学術委員会委員を務めている。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に参加しており、上述のTB CAP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。WHO西太平洋事務局と、結核疫学及び対策状況について分析を行った。

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. MDGs 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 MDGs

【背景】2006年 StopTBStrategy2006-2015 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, 堀井直子, 小野崎郁史]
- (2) 日本の援助のインパクト評価[下内昭]
- (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, 石黒洋平, 山田紀男, 石川信克]
- (5) 途上国における院内感染予防[猪狩英俊 (千葉大学) ]

【結果】最終年度の 2009 年は、(1)に関しては、家族集積性を活用した DOTS の効果評価、(2)については過去 JICA プロジェクトが実施されたネパール及びフィリピンの事例研究、(4)については、前年度効果が示された住民参加型 DOTS が実施されている最寄の保健所に大都市の病院で診断された結核患者が効果的に紹介されているかについて検討を行った。以上の(1)、(2)、(4)の主要結果について報告する。

(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

【目的】カンボジア有病率調査データに基づく家族集積性を活用して、家族内患者発生減少への DOTS の効果、家族検診の効果等を検討する。

【方法】DOTS の効果については、DOTS を実施している施設への地理的距離を該当地域への DOTS 対

策介入の度合いの Surrogate factor として行う。

【結果】DOTS への距離を<5km、5-10km、>10km と分けると、結核の家族集積性は距離と逆の相関の傾向が見られた。また『調査で発見された有症状患者又は治療歴のある者が家族内の初発患者として発見され、その家族に対して検診を行った場合に家族内結核患者が発見される』と仮定の下で、家族と人口全体の結核有病率のオッズ比は 1.8、家族検診発見される患者の割合は約 14%であった。

【考察】結核対策 DOTS の結核発生減少への影響について、本年度カンボジア有病率調査のデータに基づき家族集積性を活用して検討を行ったが、DOTS 施設に近い地域ほど家族集積性は低い傾向から DOTS の結核発生減少への効果が示唆されたと考えられる。また、途上国であっても家族集積性及び実施可能性の観点から家族検診を積極的的患者発見活動として実施することは適切と考えられた。有病率調査の目的の一つは対策のインパクト評価であるが、有病率の経時変化は結核対策以外の要因も影響するため、本研究で行ったような横断的データに含まれている結核対策実施状況と有病率の地域的相関も活用することは、より正確な評価に繋がると考えられる。[山田紀男]

(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】ネパールとフィリピンを対象に、わが国が実施した 2 国間結核対策への支援が当該国の結核対策と保健システムに及ぼした影響を、結核対策と小児保健 (Integrated Management of Child Health : IMCI) を対象に評価する。2004 年まで JICA 結核対策プロジェクトが実施され、2000-2004 年には結核と IMCI が実施されたネパール国ルパンデヒ郡とナワルパラシ郡の health posts, sub-health posts を訪問し、結核・ARI (小児急性呼吸器感染症) 対策実施状況の観察、Female community health volunteers(FCHV)への Focus group discussion(FGD)を実施、疾患届け出数を集計した。フィリピンでは、1996 年から 2007 年に JICA 結核対策プロジェクトが実施され IMCI については 1996 年までに研修は終了しているセブ市及びネグロスオリエンタル州の Health centers, Rural Health Units を訪問し同様の観察・集計、Barangay health workers(BHW)への FGD を実施した。

【結果】ネパール：患者発見率は目標値の70%前後であり、塗抹陽性新患治癒率85%を維持していた。さらにルパンデヒ郡ブトワール病院DOTSクリニックで多剤耐性患者DOTSが開始されていた。同郡ARI統計で2007年度と2008年度を比較すると、全症例数は増加しているが、重症割合はやや減少していた。2008年に患者は診断治療が完全に無料となり、外来患者数が増加していた。"Under 5 clinic"患者登録帳に呼吸数はいずれの保健施設でも記入されていた。FCHVはARI診断治療の正確な知識を有し、呼吸数を数え抗生剤を処方できる制度が確立されていた。フィリピン：結核患者登録数は2001年から2008年まで増加している。その理由として、これらの地域でPublic Private Mix（民間の医療機関と公立の医療機関の協力連携）がある。治療成功率は85%以上が維持されていた。日本の結核診査協議会がモデルであるTB Diagnostic Committeeも民間医師を中心にボランティアで開催され、塗抹陰性例の胸部X線診断精度管理が維持されていた。ARIに関しては、ネパールと同様にIMCIのための患者登録帳があったが、記録方法など地域で差異が見られた。

【考察】ネパール、フィリピンともに、各農村地域においても結核対策は目標の患者発見率70%、治癒率85%以上を達成し、維持されていた。IMCIを含めた結核対策を実施したネパールでは、統合した技術支援プロジェクトの効果が示唆された。一方、フィリピンでも結核対策の患者管理、記録、報告、薬剤管理などの手法が他のプログラムの維持に役立っていると考えられた。〔下内昭〕

(4)パキスタンパンジャブ州における結核患者照会メカニズム改善のための試行／Field test of improving patient referral mechanism in Punjab province, Pakistan(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】パキスタンパンジャブ州における結核患者照会メカニズムを改善する。

【方法】パキスタンラホール市における結核・呼吸器疾患専門病院（Gulab Debi Hospital, GDH）に電子化患者照会台帳を導入して照会患者を管理した上、新塗抹陽性肺結核と診断された患者を患者の居住地近くにある保健所に紹介するメカニズムを導入した。郡結核対策官が照会先の保健所に連絡を取り、照会患者の事後を把握する様にすると共に州結核対策官が直接照会された患者と連絡を取り、患者の現状を把握するようにした。調査期間は2009年1月から9

月とした。

【結果】調査期間中444人の新塗抹陽性肺結核患者がGDHにて診断され、その内181人（41%）が照会先の保健所で登録されて治療が開始されたことが確認された。17人（4%）は照会先以外の医療機関で結核治療が開始されていた。181人の保健所に照会された患者の内、照会先から照会元に患者が来たことの情報に郵送によって確認されたのは、7人のみであり、49人が郡結核対策官により確認され、残りの125人は州結核対策課から患者本人への電話での問い合わせにより確認された。

〔大角晃弘、石黒洋平、山田紀男、石川信克〕

2. 結核菌検査の質向上に関する研究（「途上国における医療サービス及び臨床研究の質の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」）／Improvement of quality of laboratory examination for tuberculosis control programme in developing countries (厚生労働省国際医療協力研究委託費分担研究)

【背景】結核高蔓延国であるベトナム・タイ・カンボジアの東南アジア3国は、それぞれ、DOTS戦略を推進し、国家による結核対策を実施している。DOTS戦略の5つの柱の一つは「質の確保された細菌学的検査」であり、塗抹検査の質の確保のために、3カ国とも外部精度アセスメント（EQA）を実施している。途上国では培養・薬剤感受性はルーチンでは実施されず、塗抹検査のみで結核の診断がされるため、塗抹検査の質の確保は必須である。そのためEQAを実施し、再度同じ標本を結果を知らされずに再読するBlinded recheckingや上位検査室による巡回指導（On site evaluation）によって、塗抹検査の質を確保している。しかしながら、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EQAセンターの質の向上およびより信頼できるEQAシステムを考察する。

【方法】対象地域であるタイ・ベトナム・カンボジアにおける結核菌塗抹検査EQAシステムおよび全国検査室ネットワークについての現状分析をおこなった。それぞれの国の結核対策を行っているNational Tuberculosis Reference Laboratory（国立結核基幹検査室）関係者から情報を収集した。カンボジアについては、対象地域3州について、実施されているBlinded recheckingの中央レベルでの標本再読をデータ分析した。また、3カ国の代表者を集め、カンボジアでワークショップを行った。

【結果】EQA活動を中央から地方へ活動の委譲をす

るときには EQA センターにただ業務を委譲するだけでなく、必ず、中央から何らかの活動を行い EQA センターの質の評価を定期的実施することが必要である。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討議された。また、カンボジアの調査からは Blinded rechecking の検体は全てを中央で読み直すのはかなり負担となるため、成績の良いところはこれをサンプリングして再読することが勧められる。[松本宏子]

3. 社会的・文化的要因を考慮した結核対策の改善に関する研究 / Improvement of tuberculosis control program by taking into account socioeconomic/cultural factors (厚生労働省国際医療研究開発費「社会的文化的背景を考慮した HIV 等感染症対策に関する研究」分担研究)

【背景】近年結核対策の分野でも新しい診断技術などの活用が可能になってきているが、住民が医療サービスにアクセスし活用されるためには、社会経済的又文化的要因を考慮する必要があると考えられる。この研究課題について以下の 3 つの調査研究を実施した。

(1) ザンビア国ルサカ市内バウレニ地区での住民参加型結核患者早期診断センタープロジェクトの活用の評価 / Assessment of project of early detection of TB by community participation in Bauleni, Lusaka, Zambia

【目的】住民参加（ボランティアによる啓蒙活動等）とレントゲン検査・細菌検査を活用した早期診断センター（以下センター）の活用に、社会的背景が関係するかを分析する。

【方法】既存医療施設及びセンターで患者インタビューを行う。

【結果】センターでインタビューされた患者（センター群）170 人と既存施設でインタビューされた患者（対照群）45 人での分析では、センター群では他の地域からの移入者の割合が低く、識字率は低く、ロジスティック回帰でも同様の所見であった。

[山田紀男、堀井直子、村上邦仁子]

(2) ザンビア国ルサカ市 Kamanga 地区で、受療行動に関する住民調査 / Community based survey of health seeking behavior in Kamanga, Lusaka, Zambia

【目的】結核疑い症状がある際の住民の受療行動とそれに関連する要因を明らかにする。

【方法】構造化した質問表を用いた聞き取りを、家庭訪問して行う。

【結果】20 歳以上の調査参加者 3,964 人のうち、肺

結核を疑う症状の一つである 3 週間以上続く咳を過去に経験したもの 881 名を対象に、その有症状の際の受療行動について分析を行った。この有症状者 881 人のうち政府医療機関を受診したものは 380 名（43%）であった。この受診行動と患者背景との関係を見ると、性・年齢・正規教育の有無・職業有無は統計的に有意な関係が見られなかったが、カマンガ地区での居住期間、住民活動への参加、既婚であることと正の相関が見られた。これらの要因を対象とした多変量解析では、居住期間、住民活動への参加、既婚であること及び正規教育との正の相関が示唆された。[村上邦仁子、山田紀男]

(3) タイ国チェンライ県での山岳少数民族について、結核・HIV 重感染対策 / Assessment and improvement of TB/HIV service for hill-tribes in Chaing Rai, Thailand

【目的】一般のサービスが届きにくいと考えられる少数民族の保健サービス受療状況と改善策を検討する

【方法】結核サーベイランス分析・フォーカスグループディスカッションを行った。

【結果】HIV 検査率及び HIV 合併患者の治療成績に関してはタイ人と差がなくなっている状況が示された。本年度は、少数山岳民族の治療終了後の患者・住民代表等と、結核治療へのアクセスの問題点・改善点について討議した。[野内ジンタナ、山田紀男]

【考察】ザンビアにおける住民参加型結核早期診断サービス活用及び住民の受療行動については、患者側の社会的要因の影響を示唆する所見があった。タイ国山岳少数民族については、結核患者への HIV ケアへの入り口となる HIV 検査率は改善し一般タイ人との差がなくなっていることが示された（結果は以下の通り学会で発表）。しかしながら治療終了患者等による参加型検討では、症状があっても貧困から受診が遅れがちなことが示唆され受診者に対する住民組織による交通費支援などの改善策が提示された。

[山田紀男、村上邦仁子、野内ジンタナ、堀井直子]

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。2009 年から 2010 年の主要研究は、1) HIV 感染者の結核早期発見、2) HIV 合併結核の死因、3) 発病予防に関する研究、4) HIV 流行地域での結核発生・予

後の動向について実施した。

【方法】

- 1) 尿検体による結核診断の研究：結核菌 DNA 断片検出を行う。
- 2) HIV 合併結核の死因分析研究： HIV 合併結核死亡例の後ろ向き調査による死因分析、症例対象研究による死亡に影響を与える因子の分析、結核治療終了後のフォローアップ調査により長期予後（死亡、再発）に与える因子（ART 開始時期や処方の種類等）の分析を行う。
- 3) INH 予防内服と ART の結核発症予防効果の研究： HIV 感染者の高い結核発病率を減少させるための医療介入の効果について、特に ART 開始前に投与される INH 予防内服の効果に焦点を当て、HIV 感染者コホートの追跡調査により分析を行う。
- 4) HIV 流行地域での結核治療成績の分析：1995 年より研究プロジェクトが協力し実施している結核サーベイランスデータに基づき、1997 年から 2008 年の結核患者の予後を分析する。

【結果】

- 1) 尿検体による結核診断の研究：陽性率分析のための結核症例の蓄積を開始し、一月末の時点で菌陽性肺結核 7 例、菌陰性結核 6 例、肺外結核症例 12 例のインフォームドコンセントをとり研究参加者としてリクルートした。
- 2) HIV 合併結核の死因分析研究： 死亡症例 380 例の死因を検討した結果、28%が結核、36%が結核以外の HIV 合併症、15%がその他、21%が不明であった。治療開始初期 2 ヶ月間は結核死の割合が高くそれ以後はその他の HIV 関連死が多い傾向があった。
- 3) INH 予防内服と ART の結核発症予防効果の研究： ART 開始前に INH が投与されている群でもっとも結核発生が低いことが示唆された。
- 4) HIV 流行地域での結核治療成績の分析：該当期間で登録された結核症例 19,174 のうち、5,009 が死亡していた。死亡の時期は治療開始後 1 ヶ月以内が高く 38%を占めていた。

[山田紀男、村上邦仁子、石川信克]

5. ネパールにおける結核標準化学療法、旧再治療レジメンの有効性の検討／Risk of relapse and failure after CAT2 regimen in Nepal

[Setting] Kathmandu valley urban area, Nepal

[Objective] To study probabilities of failure and relapse, and the probabilities of amplifying drug resistance to Isoniazid (H) and Rifampin (R) after retreatment regimen.

[Design] Cohort study of retreatment smear positive tuberculosis cases.

[Results] Out of 250 cases that started retreatment

regimen, 209 cases were relapse and among these 209 cases, 18 cases were H resistant R susceptible, 18 cases were HR resistant and 9 cases were culture negative. Among 19 return after interruption cases, 3 cases were H resistant R susceptible and 1 case was HR resistant. Among 22 failure cases, no case was H resistant R susceptible, 6 cases were HR resistant and 14 cases were culture negative. H susceptible R resistant case was not observed. Among 182 HR susceptible cases, one failed and four relapsed during follow up. Two of these five cases became HR resistant and the remaining three remained susceptible. Among 20 H resistant R susceptible cases, 2 cases failed and none relapsed. One of the two became HR resistant and the other case remained H resistant R susceptible.

[Discussions] The proportion of resistance among retreatment cases in Kathmandu valley was not high. The risk of relapse with amplification of R resistance among H resistant R susceptible cases by retreatment regimen was 1/20 (5%) and that among HR susceptible cases was 1% (2/182). [Yoshiyama T, Shrestha B, Maharjan B.]

6. 疫学調査技術支援プロジェクト／Epidemiologic surveys of tuberculosis

【背景】2014 年にかけて、一連の有病率調査が計画されているが、技術支援のニーズがあり、結核研究所は有病率調査の経験がある。さらに、方法論上考慮すべき疫学的・統計的課題や、有病率調査のデータを活用したより詳細な結核疫学に関する分析は研究機関としての役割として行う。

【目的】本プロジェクトは疫学調査実施のための技術支援（疫学・統計、菌検査、レントゲン検査）とともに、技術支援と連携して以下のように結核疫学調査（特に有病率調査）の方法論（サンプリングデザイン、分析方法）、調査にもとづく対策インパクト評価方法の検討と調査結果を活用したインパクト評価分析の研究的活動も行う。

【方法】

I. 有病率調査のプロトコール作成、結果の分析を行う。

II. WHO 結核対策評価諮問委員会 (Impact Measurement Task Force:以下 Task Force)を通じて、調査・分析についての方法論の検討を行う。

【結果】

1) 第 2 回カンボジア有病率調査プロトコール作成・実施のための技術支援を、主として JICA プロジェクト、TBTEAM を通じて実施した。第 1 回ミャンマー有病率調査の暫定分析を、主として JICA プ

プロジェクトを通じて実施した。

2) 有病率調査によって発見される結核症例の細菌学的及び臨床的特徴とその対策上の意義の検討：典型的な有症状受診者への塗抹検査にもとづく古典的DOTS患者発見を行っていた時期に実施された調査(2002年)で発見された菌陽性結核(271例)の結核疑い症状(3週間以上の咳)と塗抹・培養検査結果について分析を行った。結核疑い症状ありで塗抹陽性例は、菌陽性例の18%に過ぎず、結核疑い症状が無く塗抹陰性培養陽性の例が49%であった。カンボジアは、2002年の有病率調査以後、塗抹陰性肺結核の診断を強化している。そのインパクトを、現在実施中の第2回有病率調査結果を比較する予定である。なお本分析結果は、下記の通りIUATLD世界総会のシンポジウムで発表した。

3) 有病率調査新技術指針作成

WHO、ロンドン熱帯医学大学院、オランダ結核予防会等とともに主要メンバーとして作成に参画し、2010年11月に出版(電子版、現在WHOが印刷版を準備中)された。

4) 有病率調査に基づく対策効果の評価研究を行った(上記3の項を参照)

[山田紀男、太田正樹、内村和弘、星野 豊、西山裕之、菅本鉄広、松本宏子、御手洗聡、吉山 崇、伊藤邦彦、竹中伸一]

7. 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「住民主体の結核治療のための患者主導アドボカシー(戦略的普及啓発活動)の研究開発(三菱財団社会福祉事業・研究助成) / Contribution of patient volunteers in supporting tuberculosis (TB) patients, Chiang Rai, Thailand

【目的】

- I. 患者主体の参加型支援活動内容をまとめる
- II. 隔離病棟に入院中の結核患者のエンパワーメントを目的としたDVDの開発

【方法】

I-1 結核治療中に心理的・社会的困難を経験した結核患者へ支援を行っているPLHIVボランティア及び患者(元結核患者及びTB/HIV重複感染者)組織を通じた活動の内容をまとめる。

I-2 ボランティアの特徴、活動の動機、ボランティアの与える印象、またボランティアが直面する障害について検証を行う。

I-3 日本の患者組織を含め他の国々でも適用可能なボランティアの活動成果を纏めた小冊子を作成し配布する。

II-1 結核に関する情報及び心理面でのサポートについて、隔離病棟に入院中の患者の抱える問題とそのニーズを調査する。

II-2 結核に関する教育及びTB/HIVの偏見・差別の軽減を目的としたDVDの開発に向け、患者ボランティアや僧/聖職者、婦人会及び医療従事者を巻き込む。

【結果】

I. 初年度(2009年)は10人の患者ボランティアから本人が記載する質問票を実施し、さらに4人に対し詳細な聞き取り、患者ニーズを知るためにフォーカスグループディスカッションをHIV陰性結核患者と行った。個別の詳細な聞き取りをHIV重感染結核患者について実施した。

II. 2年次は、結核患者支援に従事する患者ボランティアの役割に焦点を当てた2つの質的調査を実施した。その調査結果を小冊子(Let me wipe your tears and touch your heart: A memory of volunteers working with people affected by TB and TB/HIV in Thailand)及びDVD(Knowledge...Hope...Strength for Curing TB and TB/HIV)に纏めた。[野内ジンタナ]

8. 結核国際研修で作成された事業・研究計画案実施状況に関する電子メールによる実態調査 / Evaluation of an international training course to build programmatic capacity for tuberculosis control

【目的】結核予防会結核研究所で実施されている医師を対象とする国際結核研修内容の改善に寄与すること。

【方法】2001年から2007年までの7年間に、結核研究所で実施されている医師を対象とする国際結核研修に参加した研修生を対象に、研修中に作成した事業または研究計画案の実施状況について、2008年8月から12月末までの期間に、調査票を用いて電子メールにより問い合わせた。

【結果】146人の研修生の内、93人(64%)の電子メールが判明し、その内62人(67%)から回答を得た。結核対策改善のための活動計画案を作成した34人中9割近くが、計画した活動内容の半分以上を実施していた。一方、オペレーション研究計画案を作成した28人中4割弱のみ計画を開始し、調査時点では論文として発表されたものはなかった。

[大角晃弘、杉山達朗、村上邦仁子、山田紀男、石川信克]

9. その他の対策的研究 / Other research activities related to TB control programs : 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。

10. 疫学研究／Other researches of TB epidemiology :  
上記以外に、カンボジア第2回薬剤耐性調査結果の分析を行った。また、アフガニスタンの薬剤耐性調査に参画した。フィリピン第2回薬剤耐性調査にWHO 西太平洋地域のSRL(Supranational Reference Laboratory)として技術支援を行った。WHO 協力施設として、西太平洋地域の主として結核サーベイランス情報を活用した疫学状況の分析を行っている。

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- (1) Zachariah, R, Harries A. D, Ishikawa N, et al. : Operational Research in Low-income Countries: What, Why, and How?. *Lancet*. 2009 ; 9 : 711—717.
- (2) 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.
- (3) Ohkado A, Sugiyama T, Murakami K, Ishikawa N, Borgdorff M, van Cleeff M, Gondrie P, Trebucq 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—555.
- (4) Akksilp S, Wattanaamornkiat W, Kittikraisak W, Nateniyom S, Rienthong S, Sirinak C, Ngamlert K, Mankatittham W, Sattayawuthipong W, Sumnapun S, Yamada N, Monkongdee P, Anuwatnonthakate A, Burapat C, Wells CD, Tappero JW, Varma JK : Multi-drug resistant TB and HIV in Thailand: overlapping, but not independently associated risk factors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009 ; 40 : 1000—1014.
- (5) Thong-On A, Smittipat N, Juthayothin T, Yanai H, Yamada N, Yorsangsukkamol J, Chaiprasert A, Rienthong D, Billamas P, Palittapongarnpim P : Variable-number tandem repeats typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with low copy numbers of IS6110 in Thailand. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010 ; 90 : 9—15.

- (6) Mahiyuob Al-Honahi HY, Ohkado A, Masui T, Ali-Hussein IA, Saeed Al-Absi AN : A trial to mobilize NGO health volunteers to improve tuberculosis patient care in Sana'a City, Yemen. *Kekkaku*. 2010 ; 85 : 159—62.
- (7) Ohkado A, Pevzner E, Sugiyama T, Murakami K, Yamada N, Cavanaugh S, Ishikawa N, Harries AD : Evaluation of an international training course to build programmatic capacity for tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 ; 14 : 371—373.
- (8) Yoshiyama T, Shrestha B, Maharajan B : Risk of relapse and failure after CAT2 regimen in Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 ; 14 : 1418-1423.
- (9) Zachariah R, Tayler-Smith K, Ngamvithayapong-Yanai J, Ota M, Murakami M, Ohkado A, et al. : The published research paper: is it an important indicator of successful operational research at programme level? *Tropical Medicine and International Health*. 2010 ; 15 : 1274—1277.
- (10) Duve C, Nozaki I, Hayakawa T, Kakimoto K, Yamada N, Simpungwe, JB : Expansion of antiretroviral treatment to rural health centre level by a mobile service in Mumbwa district, Zambia. *Bull World Health Organ*. 2010 ; 88 : 788—791. Epub 2010 Sep 3.
- (11) Moolphate S, Aung MN, Nampaisan O, Nedswan S, Kantipong P, Suriyon N, Nasudewechakul C, Yanai H, Yamada N, Ishikawa N : Time of highest tuberculosis death risk and associated factors : an observation of 12 years in Northern Thailand. *Int J Gen Med*. 2011 ; 4 : 181—190.

#### 2. 和文発表

##### <定期刊行物>

- (1) 山田紀男, 長井英明 : TB/HIV(結核/HIVの二重感染)の現在と将来. *結核*. 2009 ; 84 : 203—211
- (2) 石川信克 : 世界の結核の現状と日本の役割. *日本胸部臨床*. 2009 ; 68 : 389—394.
- (3) 山田紀男 : 蔓延する結核, 重大な世界の健康問題. *グローバル経営*. 2010年10月号.
- (4) 石川信克 : 世界の多剤耐性結核対策への政治的取り組み強化を呼びかける「多剤耐性・超多剤耐性結核高まん延国大臣会議(北京)」開催. *複十字*. 2009 ; 328 : 2.
- (5) 村上邦仁子, 大室直子 : アフリカン・フェスタ2009報告「横浜に吹いたアフリカの風」. *複十字*. 2009 ; 328 : 17.

- (6) 杉山達郎, 太田正樹: ストップ結核アクション  
研修—東北・関西方面研修旅行報告—. 複十字.  
2009 ; 329 : 24-25.
- (7) 下谷典代: ネパール海外事務所の活動—事務所  
設立から1年半を迎えて—. 複十字. 2009 ; 329 :  
26.
- (8) 下内 昭, 石黒洋平: 結核予防会のTBキャップ  
(TB CAP) を通じた世界の結核問題への貢献と  
今後の展望. 複十字. 2009 ; 330 : 16-17.
- (9) 下内 昭, 吉山 崇: 第2回国際結核肺疾患連合  
(The Union) のアジア太平洋地域学会 (Asian  
Pacific Regional meeting) に参加して. 複十字.  
2009 ; 330 : 18-19.
- (10) 下内 昭: 国際結核肺疾患連合世界 (略称The  
Union) カンファレンス報告. 複十字. 2010 ; 331 :  
16-17.
- (11) 石黒洋平: ザンビア国結核とエイズ早期診断セ  
ンター開所のご報告. 複十字. 2010 ; 331 : 26  
-27.
- (12) 山田紀男: 優先的プロジェクト(4)「疫学調査技  
術支援プロジェクト」. 複十字. 2010 ; 332 : 16  
-17
- (12) 村上邦仁子: ハイチ共和国への派遣報告—地震  
後三ヶ月を経て—. 複十字. 2010 ; 334 : 14-15.
- (13) 西山裕之, 御手洗聡: 「新時代のワクチン戦略に  
ついて考える」勸奨接種のワクチン—現行ワクチ  
ンの問題点と将来に向けて 6)BCG. 臨床検査.  
2010 ; 54 : 1328-1333.
- (13) 三浦潤, 永井真理, 子守正勝, 下内 昭, 宮本  
彩子: ストップ結核ジャパン・アクションプラ  
ン. 複十字. 2010 ; 336 : 16-17.
- (14) 外山祐美, 大室直子: 活躍する住民ボランティ  
ア フィリピンとザンビアの草の根支援の現  
場から. 複十字. 2010 ; 336 : 18-19.
- (15) 下内 昭: 第 41 回国際結核肺疾患連合世界大  
会に参加して. 複十字. 2011 ; 337 : 16-17.
- (16) 下内 昭: カンボジア結核対策スタディツアー  
2010. 複十字. 2011 ; 337 : 18-19.
- (17) 下谷典代: ネパール結核対策と NGO の役割.  
複十字. 2011 ; 337 : 20.
- (18) 山田紀男: 公益財団法人としての取り組み 国  
際協力活動について. 複十字. 2010 ; 特別号 :  
14.
- (19) 村上邦仁子, 河津里沙: 「結核患者に対する HIV  
検査—保健師・看護師へのアンケート調査より  
—」, 結核対策推進会議新報 No.10, 2010 年 3  
月, 結核予防会 結核研究所 対策支援部.
- <報告書等>
- (1) 村上邦仁子: 結核対策と連動したエイズ対策の  
あり方に関する研究. 分担研究報告書. 厚生労  
働省国際医療協力研究委託費「18公3 開発途  
上国におけるエイズ対策のあり方に関する研  
究」(主任研究者 安岡 彰). 平成20年度厚生  
労働省国際医療協力研究委託費研究報告集.  
国立医療センター. 2009年10月 ; 86-87.
- (2) 山田紀男: 「19公2 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」総括研究報告書. 平成20年度厚生労働省  
国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医療セ  
ンター. 2009年10月 ; 189-192.
- (3) 山田紀男: 結核関連技術・新薬の開発とフィー  
ルドへの応用の実態についての調査・研究.  
分担研究報告書. 厚生労働省国際医療協力研究  
委託費「19公2 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 山田紀男). 平成20年度厚生労働  
省国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医  
療センター. 2009年10月 ; 193-194.
- (4) 大菅克知: DOTS拡大等への日本の援助の該当  
国におけるインパクト評価ならびに他国・援助  
機関の援助との比較に関する研究. 分担報告書.  
厚生労働省国際医療協力研究委託費「19公2  
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 山田  
紀男). 平成20年度厚生労働省国際医療協力研  
究委託費研究報告集. 国立医療センター. 2009  
年10月 ; 195-196.
- (5) 大角晃弘: 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. 分  
担研究報告書. 厚生労働省国際医療協力研究委  
託費「19公2 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 山田紀男). 平成20年度厚生労働省  
国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医療セ  
ンター. 2009年10月 ; 200-202.
- (6) 村上邦仁子, 加藤誠也他: 結核患者に対するHIV  
検査実施および検査結果情報収集の現状. 厚生  
労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ  
等 新興・再興感染症研究事業「結核対策の評  
価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関  
する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成21年  
度総括・分担研究報告書. 2010年3月 ; 171-193.
- (7) 山田紀男: 「19公2 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」総合研究報告書 (平成19~21年度). 平成

- 21年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医療センター. 2010年7月 ; 21-26.
- (8) 山田紀男 : 「19公2 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」総括研究報告書. 平成21年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医療センター. 2010年7月 ; 27-31.
- (9) 山田紀男 : 結核関連新技術・新薬の開発とフィールドへの応用の実態についての調査・研究. 分担研究報告書. 厚生労働省国際医療協力研究委託費「19公2 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 山田紀男). 平成21年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医療センター. 2010年7月 ; 32-33.
- (10) 下内 昭 : DOTS拡大等への日本の援助の当該国におけるインパクト評価ならびに他国・援助機関の援助との比較に関する研究. 分担研究報告書. 厚生労働省国際医療協力研究委託費「19公2 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 山田紀男). 平成21年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医療センター. 2010年7月 ; 34-36.
- (11) 大角晃弘 : 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. 分担研究報告書. 厚生労働省国際医療協力研究委託費「19公2 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 山田紀男). 平成21年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集. 国立医療センター. 2010年7月 ; 40-41.
- <単行本>
- (1) Voskens J ed, Ohkado A, Uplekar M, et al. : Guiding Principles and Practical Steps for Engaging Hospitals in TB Care and Control. The Tuberculosis Coalition for Technical Assistance (TBCTA), The Hague, 2009.  
([http://www.tbcta.org/Uploaded\\_files/Zelf/HDLEngagingHospitalsTBCAPFINAL2909091255611886.pdf](http://www.tbcta.org/Uploaded_files/Zelf/HDLEngagingHospitalsTBCAPFINAL2909091255611886.pdf))
- (2) Sismanidis C, Yamada N 他 (共著) : Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. World Health Organization 2011. (ISBN 978 92 4 154816 8)
- (3) Ota M 他(共著) : TUBERCULOSIS CONTROL in the WHO Western Pacific Region 2010 Report. Regional Office for the Western Pacific/World Health Organization (in press) .
- (4) TB/HIV Research Foundation, Thailand and The Research Institute of Tuberculosis Japan Anti-Tuberculosis Association. Let me wipe your tears and touch your heart: A memory of volunteers working with people affected by TB and TB/HIV in Thailand. Chiang Rai : Idea Design, 2010.
- (5) TB/HIV Research Foundation, Thailand and The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis Association. Knowledge . Hope...Strength for Curing TB. (DVD)
- (6) Shimouchi A : 'Current Global Situation of Tuberculosis, with a Focus on Japan.'. Current Topics of Infectious Disease in Japan and Asia, eds. Tanaka K, Niki Y, Kokaza A. Springer, Tokyo, 2010 ; 81-94.
- II. 学会発表・講演**
1. 国際学会・研究会
- (1) Yamada N, Onozaki I, Mao Tang Eang : Investigation of household aggregation of tuberculosis cases in a high prevalence country. 35<sup>th</sup> Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit ; Seoul, April 2009.
- (2) Ishikawa N : WHO Ministerial Meeting of High M/XDR-TB Burden Countries ; Beijing, April 1-3, 2009.
- (3) Ishikawa N : Pacific Health Summit, MDR-TB Managing Global Resistance ; Seattle, June 15-16, 2009.
- (4) Nishiyama H, Mitarai S : Drug-resistant Mycobacterium Tuberculosis in Japan . Japan-China-Korea TB Research Institutes Academic Forum ; Tokyo, November 2009.
- (5) Ishikawa N : TB prevalence survey: How to handle the data, lessons from National surveys in Asia. Symposium TB epidemiology. 2nd Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), Asia Pacific Region ; Beijing, September 9-12, 2009.
- (6) Yamada N : TB prevalence survey: How to handle the data, lessons from National surveys in Asia. Symposium TB epidemiology. 2nd Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), Asia Pacific Region ; Beijing, September 9-12, 2009.
- (7) Ishikawa N : Lecture at the Itinerant Seminar Workshop ; Lusaka , September 27-October 5,

- 2009.
- (8) 石川信克：日中結核予防治療高級セミナー；北京，2009年11月10－12日。
- (9) Ishikawa N：Executive Board Meeting. 40<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health；Cancun，December 2－10，2009.
- (10) Saint S, Pheng S, Nishiyama H, Sugiyama T, Yamada N, Mao T：Strengthening the capacity of non-laboratory technicians on the quality of smear preparation. 40<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health；Cancun，December 3－7，2009.
- (11) Horii N, Habeenzu C, Kayebeta A, Murakami K, Mitarai S, Yamada N：TB-HIV active case finding and community DOTS with people centred approach in Lusaka, Zambia. 40<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health；Cancun，December 3－7，2009.
- (12) Khaing TMM, Yee TT, Moe MM, Swe TM, Aung S, Muang W, Okada K：Why do TB patients default from treatment? A qualitative research in Myanmar. 40<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health；Cancun，December 3－7，2009.
- (13) Igari H, Watanebe A, Nishiyama H, Saint S, Peou S, Maro Te, Sugiyama T, Onozaki I：Infection control in TB hospitals and tuberculosis skin test for health care workers in Cambodia. 40<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health；Cancun，December 3－7，2009.
- (14) Ishikawa N：Lecture "2009 Japanese Women's Contribution to TB Control in Japan and in Other Countries" at Women Workshop；Chaing Rai，January 12，2010.
- (15) Ishikawa N：Lecture "Review 2009 International Experiences on TB Control from RIT-JATA" at The 2010 TB/HIV Annual Meeting；Chaing Rai，January 13，2010.
- (16) Ishikawa N：Lecture "Community Empowerment". Workshop；Manila，February 23，2010.
- (17) Luangjina S., Keawsitdhi C, Wiriyaprasobchok A, Nedsuwan S, Nampaisan O, Ichihara Y, Ngamvithayapong-Yanai. J：The Development of Digital Video Disc (DVD) for TB/HIV patients who are hospitalized in the isolation room. The XVIII International AIDS Conference；Vienna，July 18－23，2010.
- (18) Moolphate S, Nampaisan O, Kulprayong T, Kantipong P, Nedsuwan S, Hansudewachakul C, Yamada N, Ngamvithayapong-Yanai J. Access to HIV testing among hilltribe ethnic minority tuberculosis patients in high HIV prevalence setting, Chiang Rai, Thailand. The XVIII International AIDS Conference；Vienna，July 18－23，2010.
- (19) Murakami K, Kantipong P, Moolphate S, Kulprayong T, Nampaisan O, Tantipong H, Yamada N：Causes of death for TB/HIV co-infected patients during TB treatment at Chiangrai Prachanukroh Hospital in Thailand. The XVIII International AIDS Conference；Vienna，July 18－23，2010.
- (20) Ishikawa N：TAG/WPRO: Stop TB Technical Advisory Group Meeting for the Western Pacific Region；Tagaytay，July 26－28，2010.
- (21) Ishikawa N：Workshop "Impact of Community-based TB Programme on Primary Health Care". 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health；Berlin，November 11－15，2010.
- (22) Yamada N：High prevalence of smear-negative and culture-positive TB：who they are and how to cope with them -. Symposium "Lessons from TB prevalence surveys into practice：experiences in Asia". 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health；Berlin，November 11－15，2010.
- (23) Saly S, Satha P, Thouch T, Ota M, Okada K, Yamada N, Tan Eang M：Improvement of chest radiological diagnosis of smear-negative tuberculosis in Cambodia. 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health；Berlin，November 11－15，2010.
- (24) Kayebeta A, Murakami K, Mambo M, Habeenzu C, Samungole G, Omuro N, Mitarai S, Yamada N：Challenges in implementing the out-reach X-ray service within the urban community in Zambia. 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health；Berlin，November 11－15，2010.
- (25) Ohkado A, Pebzner E, Sugiyama S, et al.：Evaluation of an international training course to build programmatic capacity for tuberculosis control. Symposium, "Translating assessments into training and education interventions for TB and HIV programmes". 41<sup>st</sup> Union World Conference on Lung Health；Berlin，November 11－15，2010.
- (26) Ishikawa N：Lecture "Role of TB Laboratory in Successful DOTS", at 2nd EQA Progress Review Meeting for TB Microscopy in West Java under the JICA-TB Control Project Jointly Organized by RIT, "Towards Quality Microscopy Services for TB Control in Indonesia"；Bandung，December 10，

2010.

- (27) Ishikawa N : Lecture at the Itinerant Seminar Workshop on Development of Urban Tuberculosis Control Programmes with NTP, WHO/SEARO, BRAC ; Dhaka, February 5-14, 2011.

- (10) 下内 昭：結核対策の技術支援が他の保健事業に与えた影響の評価、－ネパール、フィリピンの事例－. 第25回日本国際保健医療学会学術大会；宗像，2010年9月.

## 2. 国内学会

- (1) 野内英樹，山田紀男，吉山 崇：結核症再登録42例における初回発症時との RFLP(restriction fragment length polymorphism)パターンと薬剤耐性状態の経時的分析. 第84回日本結核病学会総会；札幌，2009年7月.
- (2) 猪狩英俊，渡辺 哲，劔 陽子，杉山達朗，小野崎郁史：発展途上国における結核院内感染対策 カンボジアの結核診療施設と医療従事者養成学校におけるツベルクリン反応成績から. 第84回日本結核病学会総会；札幌，2009年7月.
- (3) 角 泰人，御手洗聡，塚本幹夫，塚本美鈴，加藤誠也：パキスタン・ラホール県における結核診断センターの機能改善活動. 第84回日本結核病学会総会；札幌，2009年7月.
- (4) 塚本美鈴，塚本幹夫，角 泰人，加藤誠也：パキスタン・グジュラート県における結核患者発見のための結核治療患者動員の試み. 第84回日本結核病学会総会；札幌，2009年7月.
- (5) 石川信克：会長講演 座長及び国際シンポジウム Past and Future of International Cooperation in TB Program - Reflections from Human Security Concept. In International Symposium, "Human Security and International Health". 第24回日本国際保健医療学会；仙台，2009年8月.
- (6) 大角晃弘，山田紀男，石川信克：結核国際研修で作成された事業計画案実施状況に関する電子メールによる実態調査の試行. 第68回日本公衆衛生学会総会；奈良，2009年10月.
- (7) 野内英樹，山田紀男，吉山 崇：結核患者における医療従事者主導の HIV 検査 (PITC : provider initiative testing and counseling) による HIV の一次予防と二次予防. 第85回日本結核病学会総会；京都，2010年5月.
- (8) 西山裕之，菅本哲広，御手洗聡：カンボジア国における新規塗抹陽性患者中の培養陽性率の評価. 第85回日本結核病学会総会；京都，2010年5月.
- (9) 石川信克：日本国際保健医療学会理事長. 第25回日本国際保健医療学会学術大会；宗像，2010年9月.

平成21年度～平成22年度研究委託事業報告書一覧1(報告書の研究代表者名が結核予防会職員のもの)

	著者名	研究課題名(報告書名)	事業名	研究代表者	出版年
1	山田紀男 [ほか著]	主任研究者:山田紀男「19公2 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」平成20年度総合研究報告書	厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集 国立医療センター	主任研究者:山田紀男	2009/10
	山田紀男	分担研究 結核関連新技術・新薬の開発とフィールドへの応用の実態についての調査・研究	同上	同上	同上
	大菅克知	分担研究 DOTS拡大等への日本の援助の当該国におけるインパクト評価ならびに他国・援助との比較に関する研究	同上	同上	同上
	大角晃弘	分担研究 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	同上	同上	同上
2	石川信克 [ほか著]	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」平成21年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 石川信克	2010/03
	石川信克	総括研究及び分担研究 罹患構造の変化に対応した結核対策の構築	同上	同上	同上
	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
	伊藤邦彦	分担研究 低まん延状況における適性医療の確保	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
	下内 昭	分担研究 低まん延化、地域格差状況下における対策の質の確保	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
3	加藤誠也 [ほか著]	研究代表者: 加藤誠也「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 加藤誠也	2010/03
	加藤誠也	総括研究 結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究	同上	同上	同上
	原田登之	分担研究 免疫脆弱集団(高齢者・小児・HIV等)における感染診断の評価	同上	同上	同上
	御手洗聡	分担研究 結核菌の感染性・病原性の評価方法の	同上	同上	同上
	前田伸司	分担研究 蛍光標識プライマーを用いたマルチプレックスPCR法による結核菌の型別	同上	同上	同上
	小林典子	分担研究 日本版DOTSの技術評価	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 コホ現象報告の分析	同上	同上	同上
	村上邦仁 子他	分担研究 結核患者に対するHIV検査実施および検査結果情報収集の現状	同上	同上	同上
4	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(結核対策活動評価図、管理図指標値等資料付き)。(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21年度分担研究報	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」	2010/03
5	山田紀男	主任研究者:山田紀男「19公2 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」平成19～21年度総合研究報告書	厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集 国立医療センター	主任研究者:山田紀男	2010/07
	山田紀男 [ほか著]	主任研究者:山田紀男「19公2 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」平成21年度総合研究報告書	同上	同上	同上
	山田紀男	分担研究 結核関連新技術・新薬の開発とフィールドへの応用の実態についての調査・研究	同上	同上	同上
	下内 昭	分担研究 DOTS拡大等への日本の援助の当該国におけるインパクト評価ならびに他国・援助機関の援助との比較に関する研究	同上	同上	同上
	御手洗聡	分担研究 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	同上	同上	同上
	大角晃弘	分担研究 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	同上	同上	同上
6	石川信克 [ほか著]	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」平成22年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 石川信克	2011/03
	石川信克	総括研究及び分担研究 罹患構造の変化に対応した結核対策の構築	同上	同上	同上
	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
	伊藤邦彦	分担研究 低まん延状況における適性医療の確保	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
	下内 昭	分担研究 低まん延化、地域格差状況下における対策の質の確保	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

付録

	著者名	研究課題名(報告書名)	事業名	研究代表者	出版年
7	加藤誠也 [ほか著]	研究代表者: 加藤誠也「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」平成22年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 加藤誠也	2011/03
	加藤誠也	総括研究 結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究	同上	同上	同上
	原田登之	分担研究 免疫脆弱集団(高齢者・小児・HIV等)における感染診断の評価	同上	同上	同上
	御手洗聡	分担研究 結核菌の感染性・病原性の評価方法の構築	同上	同上	同上
	前田伸司	分担研究 結核菌のVNTR標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築	同上	同上	同上
	小林典子	分担研究 日本版DOTSの技術強化	同上	同上	同上
	伊藤邦彦	分担研究 結核病床の実地調査	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 院内DOTS業務調査	同上	同上	同上
8	石川信克 [ほか著]	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」平成20年~22年度総合研究報告書	厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 石川信克	2011/03
	石川信克	総合研究及び分担研究 罹患構造の変化に対応した結核対策の構築	同上	同上	同上
	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
	伊藤邦彦	分担研究 低まん延状況における適性医療の確保	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
	下内 昭	分担研究 低まん延化、地域格差状況下における対策の質の確保	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
9	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(結核対策活動評価図, 管理図指標値等資料付き)。(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22年度分担研究報告書)	厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業	研究代表者: 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」	2011/03

付録

平成21年度～平成22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	安岡 彰 [ほか著]	主任研究者:安岡 彰「8公3 開発途上国におけるエイズ対策のあり方に関する研究」平成20年度総括研究報告書	厚生労働省国際医療協力研究委託費 研究報告集 国立医療センター	主任研究者:安岡 彰	2009/10
	村上邦仁 子	分担研究 結核対策と連動したエイズ対策のあり方に関する研究	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21年度 総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業	研究代表者:杉山和良	2010/03
	鹿住祐子, 御手洗聡	分担研究 結核菌輸送に関する実証輸送による研究	同上	同上	同上
		分担研究 結核菌輸送に関する研修とアンケート調査	同上	同上	同上
3	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22年度 総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業	研究代表者:杉山和良	2011/03
	御手洗聡, 鹿住祐子	分担研究 結核菌のバイオリスク管理の強化及び必要な教材等の開発と実践に関する研究	同上	同上	同上

**(公財)結核予防会結核研究所  
研究業績集 2009-2010**

---

2011年7月31日発行

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

**Annual Report of the Research Institute of Tuberculosis  
2009-2010**

---

**Published by:** NOBUKATSU ISHIKAWA, M.D., M.Sc., Ph.D.  
Director  
The Research Institute of Tuberculosis,  
Japan Anti-Tuberculosis Association  
3-1-24 Matsuyama, Kiyose, Tokyo 204-8533 JAPAN  
Tel: +81-42-493-5711 FAX: +81-42-492-4600  
Internet: <http://www.jata.or.jp>  
**Printed by:** Kyoshin Co., Ltd.

© July, 2011 The Research Institute of Tuberculosis,  
Japan Anti-Tuberculosis Association  
Printed in Japan

**ANNUAL REPORT of  
The Research Institute  
of Tuberculosis**

