

結核菌に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

平成 19 (2007) 年 3 月

主任研究者 加藤 誠也

目 次

I. 総括研究報告

結核菌に関する研究	加藤 誠也	1
(資料) 全国 HIV 感染合併抗酸菌症に関する臨床像と治療・ 予後に関する調査プロトコール (案)		

II. 分担研究報告

1. 薬剤耐性の実態調査	山岸 文雄	25
2. 薬剤耐性の実態調査の分子疫学的研究	前田 伸司	33
(資料) 結核菌 DNA 指紋法を用いた新宿区及び川崎市における 結核の感染経路に関する研究—大角晃弘—		
3. 薬剤耐性の診断技術の開発	切替 照雄	46
4. 精度管理と定点監視体制の確立	御手洗 聡	55
5. 耐性結核の予防のための保健所・主治医連携システム、 患者支援システムの策定	森 亨	83
(資料) 日本における DOTS 日本版の拡大・向上の現状と今後の課題—森 亨— (資料) 服薬看護システムの開発と地域 DOTS の課題—小林 典子—		

6. 耐性結核の診療システムの確立…………… 坂谷 光則…………… 118

(資料 1) 図表

(資料 2) 多剤耐性結核患者の発生頻度、治療、感染対策、QOL に関する調査—四元秀毅、川辺芳子—

(資料 3) 耐性結核診療システムの確立—田尾義昭、岩永知秋

(資料 4) 耐性結核診療システムの確立：結核患者の高齢化と新退院基準—西村一孝、阿部聖裕

(資料 5) 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究：国立病院機構呼吸器ネットワークを利用した患者宿主要因の SNPs 解析、T 細胞免疫機能解析とこれ尾を利用した治療戦略の開発—岡田全治

(資料 6) 当院での多剤耐性結核の分子疫学的検討—露口一成、鈴木克洋

(資料 7) 大阪における多剤耐性結核の分子疫学的解析—松本智成

(資料 8) 多剤耐性結核菌の発生メカニズムに関する研究—福永肇

(資料 9) 培養法における RFP の薬剤感受性では感受性、しかし薬剤耐性遺伝子検出キットでは耐性であった症例の検討—鈴木克洋

7. 小児結核の予防方策及び診療システムの確立…………… 高松 勇…………… 158

(資料 1) コッホ現象の発生・経過に関する研究—高松勇、藤井史敏、木村三郎

(資料 2) コッホ現象報告について—加藤誠也—

(資料 3) 最近の小児結核の発生動向—森 亨—

(資料 3.1) 小児結核診療における QuantiFERON TB-2G の有効性に関する研究—徳永修、藤本舟、宮野前健—

(資料 3.2) 小児における QuantiFERON-TB Second Generation (QFT-2G) 検査の使用経験 - 高松勇、亀田誠、錦戸知喜、吉田之範、西川嘉英、土井悟

(資料 3.3) 小児における QuantiFERON TB-2G とツベルクリン反応の比較検討 - 今川智之、小澤礼美、黒澤るみ子、宮前多佳子、森雅亮、横田俊平

(資料 3.4) 東京都立清瀬小児病院における QFT の経験、宮川知士、末永真由美

(資料 3.5) QFT-2G 検査における精度管理の必要性 - 岡田賢司、原田登之

(資料 3.6) 小児結核診断におけるクオンティフェロンの有用性についての検討—西順一郎

(資料 3.7) 当院臨床例における QFT-2G 使用経験—鈴木美智子

(資料 3.8) 小児におけるクオンティフェロン TB-2G 検査の有用性の検討—原田登之

- (資料 3.9) 小児における QuantiFERON-TB 第二世代の診断特性に関する研究総説—森 亨
- (資料 4.1) 大阪地区における小児結核症例検討会に関する研究
- (資料 4.2) 大阪府の小児結核の現況—森山和郎
- (資料 4.3) 大阪市の小児結核の現状—池宮美佐子、下内昭
- (資料 4.4) 堺市における小児結核の現況—藤井史敏
- (資料 5) 小児結核の治療・副作用の文献レビューに関する研究—柳元和、伊集院真知子、
入江紀夫、林敬次、山本英彦

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	297
-------------------	-----

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	301
----------------	-----

I 総合研究報告

結核菌に関する研究

主任研究者 加藤誠也 （財）結核予防会結核研究所

研究要旨

これからの結核対策における最優先課題である耐性結核菌の発生予防、診断、治療法の確立を目的として以下の研究を行った。

- (1) 薬剤耐性の実態調査：2002 年度結核療法研究会（療研）薬剤耐性全国サーベイランスで収集された多剤耐性菌（MDR-TB）55 株中、世界保健機関（WHO）が 2006 年から提唱している Extensively Drug-Resistant Tuberculosis（XDR-TB）が 17 株（30.9%）存在することを確認した。
- (2) 薬剤耐性の分子疫学的研究：多剤耐性菌と判定された結核菌株を用いて、RIF 耐性と関連する部位の変異を調べると 96.9%の株にアミノ酸置換を伴う変異、あるいはアミノ酸の欠損が存在した。変異頻度が特に高い4ヶ所の変異を調べることで、耐性菌の 95.8%を検出することが可能だった。また、INH 耐性に関与している KatG の Ser-315 変異を調べると INH 耐性菌の約 47%が判別可能であった。一方、EMB 耐性に関与していると報告されている EmbB の Met-306 の変異を調べると遺伝子型と表現型（薬剤感受性）が一致しない例が数多く観察された。この結果からこの部位の変異検出では、明確な感受性検査は出来ないことが示唆された。
- (3) 薬剤耐性の診断技術の開発：これまでに開発した、ダイレクトシーケンシング法及びその塩基配列を解析する方法を用いて、変異と薬剤耐性の関連を検証した。これによって得られた情報を基に、PCR 増幅法とハイブリダイゼーション（ラインプローブ法）を組み合わせたピラジナミド耐性に関する迅速診断法を開発し、有効性を検討した。変異保有株を含む 258 株を用いてライプローブ法を実施した結果、全ての変異が検出可能であった。
- (4) 精度管理と定点監視体制の確立：人工喀痰について、各検査室でスライドは同一陽性度ではスライド間で一致しており、少なくとも 4℃で6ヶ月保存可能であることを示した。薬剤感受性検査は、定点観測体制を確立するには十分な精度を有する施設の確保が不十分であり、外部精度評価活動とともに、具体的改善活動が必要と考えられた。アンケート調査から、安全キャビネットの普及が進んでいるが、検査室の整備が不十分であり、さらなる安全への配慮が必要と考えられた。
- (5) 耐性結核予防のための保健所・主治医連携システム、患者支援システムの策定：患者治療関連指標を都道府県政令指定都市別に経年的に算出・分析したところ、コホート情報把握・入力指標、診断精度指標、治療の質は 1998 年なし 2000 年以降 2005 年にかけていずれも好ましい方に変化していた。治療成績に関してはコホート情報の精度に問題がある地域があるため、全国のコホート分析をそのまま行うのは信頼性がないことが知られた。平成 14～17 年の肺結核活動性の治療成績、服薬支援、情報入手は望ましい割合が増えていた。服薬看護支援システムの入力やワークショップにおける検討を通して、確実な服薬のための患者支援技術が向上していた。

(6) 耐性結核の診療システムの確立

- ① 国立病院機構の医療呼吸器ネットワークを活用して多剤耐性結核に関する調査を実施した。関東信越ブロック 8 病院の 2006 年新規入院患者 1609 例中、多剤耐性結核は 20 例 (1.2%) であった。培養陽性の続く多剤耐性結核例は 25 名であった。九州ブロックにおける 5 例の症例検討では、空洞形成、糖尿病、喘息、呼吸不全等の抵抗減弱因子があった。四国ブロックの結核病床 192 床中、多剤耐性結核病床は 73 床、多剤耐性患者は 6 例であった。
- ② 大阪における多剤耐性結核菌患者 167 名において、16 組の患者がクラスターを形成していた。多剤耐性結核の感染発病が予想以上に多く、大阪の患者と九州及び関東地方に *16VNTR* にて同一株が存在する事がわかった。
- ③ 患者宿主要因の SNPs 解析、T 細胞免疫機能解析とこれを利用した治療戦略の開発。(a) 多剤耐性結核患者末梢血 53 例を解析し、コントロール群 (健康人対照者と薬剤感受性結核) と比較し、MSMD (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) 群の候補遺伝子の解析を行った結果、NRAMP1 の SNP パターンに違いが認められる結果を得た。(b) granulysin に対するモノクローナル抗体を作製し、MDR-TB 患者のキラー T 細胞から分泌される結核菌殺傷蛋白 granulysin の低下を明らかにした。これらを用いヒト血清中の granulysin 及び T リンパ球培養上清中の granulysin の ELISA 診断法を開発した。(c) 多剤耐性結核菌によるマクロファージ機能調節機構の解明において、多剤耐性結核菌では TLR4 の認識からエスケープする可能性を明らかにした。
- ④ 多剤耐性結核菌の RFLP 法、Spoligotyping 法による検査によって、三つのクラスター株を見出し、強毒株、流行株が存在することが示唆された。
- ⑤ 通常の薬剤感受性結果では RFP 感受性でありながら、臨床経過から RFP 耐性が疑われた 5 症例由来の 5 菌株には全て RFP 耐性遺伝子の変異が認められた。

(7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立

- ① コッホ現象の検討：コッホ現象を起こした 10 症例を検討した結果、(a) 直後型、(b) 二峰性型、(c) コッホ現象もどき、の 3 型に分類できた。
- ② 小児結核発生動態調査：小児結核の発生動向の減少は近年 8-11%程度と全年齢より有意に大きい。肺外結核の割合は 37.0%と全年齢の 18.3%より明らかに高い。患者発見方法では接触者検診によるものが多く、有症状受診と折半していた。日本の小児結核を全年齢との比較で米国と検討すると、日本の方が低く、BCG 政策の違いの可能性が考えられた。
- ③ 小児結核患者の QFT の陽性率に関する文献的検討では 60-80%代であったが、小児結核の臨床診断の不確かさが問題になっているものと考えられた。QFT-2G の採血量については通常の 1ml は 0.5ml より安定していた。小児 QFT 研究会における検討結果では、小児における QFT の感度 76.7%、特異度 86.4%であった。
- ④ 医療機関・保健所の合同症例検討会は小児結核症例の予防可能性、治療支援、院内感染対策の課題の共通理解を得る機会となり、小児結核の減少を促していることが確認された。
- ⑤ コクラン・ライブラリ 2006 年 issue3 に掲載されている医学情報データベースの小児結核の研究テーマは DOTS の方法、予防投薬の検討、併用薬剤の検討、リンパ節結核の治療、結核性髄膜炎の治療であった。

(8) 日本の HIV 合併結核

耐性結核発生のリスク要因とされている HIV 合併結核の我が国における臨床・疫学的調査を行うために関東圏の結核専門家による検討会を行い、調査案を作成した。

(9) 日本・韓国・中国の結核分子疫学研究

日本、韓国、中国の RFLP 分析データを比較したところ韓国に特徴的な K-strain と同じパターンの結核菌が日本国内でも 1 株 (0.3%、[1/325]) 存在することがわかった。日本国内には、韓国、中国内で分離された結核菌と異なる RFLP パターンを持つ結核菌が存在することがわかった。

分担研究者

山岸文雄 (独立行政法人国立病院機構千葉東病院 院長)

前田伸司 (結核予防会結核研究所抗酸菌リファレンスセンター細菌情報科科长)

切替照雄 (国立国際医療センター研究所感染症制御研究部長)

御手洗 聡 (結核予防会結核研究所抗酸菌リファレンスセンター細菌検査科科长)

森 亨 (国立感染症研究所ハンセン氏病研究センター センター長)

坂谷光則 (独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長)

高松 勇 (地方独立行政法人大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科部長)

研究協力者

大角晃弘 結核予防会結核研究所研究部主任研究員

山田紀夫 結核予防会結核研究所国際協力部企画調査科長

藤田 明 東京都立府中病院呼吸器科部長
永井英明 独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器科医長

佐々木結花 独立行政法人国立病院機構千葉東病院 第三診療部長

堀場昌英 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 呼吸器科医長

和田崇之 大阪市立環境科学研究所微生物保健課

Dr. Young-Kil Park、Ms. Kang Hee Yoon
韓国結核研究所 (Korean Institute of Tuberculosis)

Dr. Chulhun L. Chang、Ms. Eun Ju Song
釜山国立大学医学部臨床検査教室 (Pusan National University, Dept. of Lab Medicine, College of Medicine)

Dr. Li Weim 北京結核・胸部腫瘍研究所
(Dept. of Bacteriology and Immunology, Beijing Tuberculosis and Chest Tumor Research Institution)

研究目的

近年、結核患者の発生は高齢者や糖尿病合併をはじめとする医学的リスク要因保持者、あるいは社会経済的弱者などに集中しており、これらのいずれにおいても治療成績は不良である。特に社会経済的弱者においては脱落中断が多いことが知られており、再発時には、薬剤耐性とくに(獲得)多剤耐性結核の発生すること、さらにそれによる新たな感染に伴う初回耐性患者の発生が今後の結核対策における脅威となりうる

最近の成績によれば、発生する未治療患者における多剤耐性は1%弱に見られる程度に留まっているものの、既治療患者では約10%に達している。しかもその治療には長期の隔離と巨額の医療費を必要とし、しかも成績は不良である。WHOはExtensively Drug Resistant (XDR) Tuberculosisという概念を提唱して、その発生予防、サーベイランス、治療のための新薬開発、院内感染の防止などの必要性を訴えている。

このため、今後の結核対策において耐性結核の発生予防のための確実な治療と発生患者に対する積極的かつ適切な治療は最優先課題のひとつとされる。

また初回耐性結核は若年者に多いが、これと関連して小児結核の予防、診療の質的確保も重要な課題である。これに加えて小児結核に関しては最近の大きな制度の転換(BCG再接種の廃止、接種時期の改訂、直接接種の導入、学校健診の転換など)の影響を慎重に見定めることが、新しい対策の推進上必要である。

本研究は薬剤耐性結核、とくに多剤耐性結核発生状況の把握、より効果的・効率的な予防し、診断・治療するための方法を確立し、またそれを行政サービスとして普及するための方法を検討することを目的としている。

A. 研究方法

(1) 薬剤耐性の実態調査

療研 2002 年度薬剤耐性サーベイランスに

て全国より収集された 3,127 株のうち、多剤耐性菌と判定された 60 株について二次抗結核に関する薬剤感受性試験を実施した。SPFX および CFX 以外の薬剤に関しては 1%小川培地による比率法を用い、SPFX と CFX については BrothMIC MTB-I により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MIC による耐性の判定には山根らの基準を用い、Indeterminate の場合は便宜的に耐性として頻度を計算した。PZA については MGIT AST を使用した。

(2) 薬剤耐性の分子疫学的研究

1) 2002 年結核療法研究会の調査のために収集した結核菌の内、結核研究所の基準で多剤耐性と判定された 55 株と大阪府内で分離され多剤耐性菌と判定された 42 株を用いて、リファンピシン (RIF) 耐性と関連した *rpoB* 遺伝子、イソニアジド (INH) 耐性に関連した *katG* 遺伝子及びエタンブトール (EMB) 耐性に関連した *embB* 遺伝子で、薬剤耐性に関与すると既に報告されている位置について、リアルタイム-PCR の系を利用して変異の有無を調べた。

2) 2002 年 9 月以降 2006 年 8 月までに新宿区内で培養陽性結核患者として登録され 435 人の中、380 人についての DNA 指紋法分析を実施した。また、2004 年 1 月から 2006 年 5 月までに川崎市内で登録された結核患者から回収され、川崎市立井田病院にて分離培養された 215 菌株について、IS6110-RFLP 指紋分析をおこなった。さらに、IS6110-RFLP 法、スポリゴタイピング法、MIRU-VNTR 法を実施して、IS6110-RFLP 法の代替法である迅速 DNA 指紋法 (スポリゴタイピング法及び MIRU-VNTR 法) の菌株鑑別力に関する比較検討を実施した

(3) 薬剤耐性の診断技術の開発(ラインブロー法)

国立国際医療センターなど医療施設から分離された結核菌また患者喀痰から DNA を

抽出した。

- 1) ダイレクトシーケンス法により、主要抗結核薬4剤を含む7剤の耐性遺伝子の変異の有無を解析した。
- 2) 同定された変異が薬剤耐性と関連するかどうかを確定するため、INH耐性に関する *katG* 遺伝子を単離し、その発現産物であるカタラーゼ・ペルオキシダーゼのINH酸化能を測定した。
- 3) *pncA* 遺伝子内変異保有株については、ピラジナミダーゼ活性の有無を検査した。
- 4) PCR増幅法と、ハイブリダイゼーション(ラインプローブ法)と組み合わせたピラジナミド耐性に関する迅速診断法を開発し、その有効性を検討した。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立

1) 結核薬剤感受性外部制度評価

結核菌薬剤感受性試験を実施している病院検査室あるいは検査センターで、検査の安全性に配慮し、安全キャビネットを使用している施設全てを対象とした

Supra-national Reference Laboratory Network (SRLN) で毎年実施されている薬剤感受性試験外部精度保証プログラムに使用された結核菌10株を小川培地上に発育した状態で送付した

検査薬剤は Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Ethambutol (EB) および Streptomycin (SM)、ただし INH については基準濃度 (0.2 μg/ml) の結果のみとした。

薬剤感受性試験の結果は「耐性」あるいは「感受性」のいずれかとして判定し、これらのデータから「感度」、「特異度」、「耐性的中率」、「感受性的中率」および「一致率」を計算し評価した。

2) 抗酸菌塗抹、培養、同定検査の外部精度評価

①山田らの方法により、作成した人工痰を、室温、4℃、-20℃にて半年間保存し、その外観、塗抹標本、染色性、鏡検下所見について新鮮な人工痰と比較検討した。

②人工痰に混和された菌量と、それぞれの人工痰から作成した塗抹標本が期待された陽性度が得られているかを複数の検査技師により測定した。

③人工痰を用いて作成した塗抹標本でパネルテストによる精度評価を実施した。

3) 抗酸菌検査に関するアンケート調査
全国の病院 146 施設(検査実施数により階層化して抽出)、検査センター135 施設、保健所 68 施設(全施設)にアンケートを郵送し、回収した。

(5) 耐性結核予防のための保健所・主治医連携システム、患者支援システムの策定

1) 日本版 DOTS の普及とその質の状況
1998 年(一部 2000 年)から 2005 年の結核発生動向調査年報データベースおよびその出力を用いて、DOTS 日本版関連指標の全国及び都道府県政令指定都市別の値の動向を観察した。

2) 服薬看護支援システム

平成 15 年度に開発した『服薬支援看護システム』を 18 治体 63 保健所で試行し、その結果についてワークショップを行い、「地域 DOTS ガイドライン素案」を検討した。また、患者支援担当者の全国集会において、「日本版 DOTS」の成果を検討協議し、あわせて関係機関との連携に関する実態調査を行った

(6) 耐性結核の診療システムの確立

1) 国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークを活用して多剤耐性結核患者に関する調査を行った。関東甲信越ブロックでは多剤耐性患者新規入院例の発生頻度、患者背景及び治療についてアンケート調査を行った。九州ブロックでは通院治療中の多剤耐性結核患者の性、年齢、合併症、病型、排菌状況、入院拒否理由、自宅生活状況、受診手段を検討した。四国ブロックでは、多剤耐性患者数、高齢患者数、在院日数、DOTS の実施状況、等に関するアンケート調査を行った。

2) VNTR タイピングを行った多剤耐性

菌株でクラスター形成をしている菌株は、そのうちのひとつから他のクラスター構成患者に感染させたと仮定し、治療失敗による多剤耐性患者数と感染により発病した初回多剤耐性結核患者数の概算を求め、国立病院機構呼吸器ネットワークを利用し入手した多剤耐性結核菌株にて分子疫学タイピング行なった。

- 3) 患者宿主要因の SNPs 解析、T 細胞免疫機能解析を行った。(a)多剤耐性結核患者末梢血 53 例を解析し、コントロール群（健常人対照者と薬剤感受性結核）と比較し、MSMD（Mendelian susceptibility to mycobacterial disease）群の候補遺伝子の解析を行った。(b) granulysin に対するモノクローナル抗体を作製し、MDR-TB 患者のキラー T 細胞から分泌される結核菌殺傷蛋白 granulysin を測定した。(c) 多剤耐性結核患者の末梢血リンパ球（PBL）のキラー T 細胞分化活性、キラー T 細胞分化因子産生能及び granulysin 産生能を解析した。
- 4) 2000 年 1 月から 2005 年 12 月までに当院で加療を行った結核患者検体から検出された多剤耐性結核菌株 109 株を対象として、IS6110 による RFLP 法、Spoligotyping 法を行い、クラスター解析を行った。
- 5) 再感染を含む院内集団感染事例の多剤耐性結核菌の RFLP 解析を行った。
- (7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立
 - 1) 2005 年 4 月から 2006 年 7 月までに BCG 接種後のコッホ現象として紹介された症例 10 例の局所反応の経過、ツベルクリン反応、その後の経過等を検討した。
 - 2) 1987 年以後の結核発生動向調査の二次分析と CDC 報告を用いて、罹患率の推移、都道府県別罹患率、病型、患者発見方法、さらに小児罹患率と成人罹患率との比率を米国と比較を試みた。

3) 小児への QFT 適用について、文献的検討を行った。また、小児結核診療専門施設による QFT 検討会で感度、特異度の検討を行った。

4) 大阪地区における小児結核患者症例検討会の症例及び活動の成果を検討した。

5) コクラン・ライブラリ 2006 年 issue3 に掲載されている医学情報データベースを用いて、小児結核の文献レビューを行った。

(8) 日本の HIV 合併結核

首都圏の結核医療機関及び結核研究所とワークショップを開催し、HIV 合併結核の全国調査実施計画（案）を策定した。

(9) 日本・韓国・中国

結核予防会結核研究所、韓国結核研究所、釜山国立大学医学部臨床検査、北京結核・胸部腫瘍研究所及び大阪市立環境科学研究所の研究者で共同研究ワークショップを開催し、各国の現状、持ち寄った RFLP パターンの比較検討、RFLP、VNTR の技術検討を行った。

B. 研究結果

(1) 薬剤耐性の実態調査

発育不良株 5 株を除いた 55 株について検討が可能であった。今回の対象となった多剤耐性結核菌株は 55 名の患者（男性 39 名、女性 16 名）に由来しており、平均年齢は 48.0 ± 16.2 歳であった。

MDR-TB については、全ての一次抗結核薬（INH, RFP, Streptomycin, Ethambutol, and Pyrazinamide: PZA）に対して耐性を持つ株が 45.5%であり、2 種類以上あるいは 3 種類以上有効な薬剤が存在する株がそれぞれ 78.2%および 63.6%あることが示された。また、PZA の耐性が未治療及び既治療患者群間で有意に異なることも示された。さらには世界保健機関が提唱する Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB) も 30.9% (17/55) 存在することも

確認された。

また、2007 年度に実施予定の第 14 回療研全国結核耐性サーベイランスについて実施内容を検討し、プロトコールを作成した。本プロトコールでは従来のサンプリング法を改めて代表性の確保を目指した。

(2) 薬剤耐性の分子疫学的研究

1) 耐性結核菌の遺伝子変異

RIF 耐性と関連する DNA ポリメラーゼβ鎖の 507-533 番目 (大腸菌での番号) のアミノ酸をコードする部位の変異を調べると 96.9% (94/97) の株にアミノ酸置換を伴う変異、あるいはアミノ酸の欠損が存在した。Ser-531、His-526、Ser-522 及び Asp-516 の変異頻度が特に高く、この 4ヶ所の変異を調べることで、耐性菌の 95.8% (93/97) を検出することが可能だった。また、INH 耐性に関与している KatG の Ser-315 変異を調べると INH 耐性菌の約 47% が判別可能であった。一方、EMB 耐性に関与していると報告されている EmbB の Met-306 の変異を調べると遺伝子型と表現型 (薬剤感受性) が一致しない例が数多く観察された。

2) 新宿区、川崎市の分子疫学的検討

新宿区では DNA 指紋型が完全に一致するクラスターは 47 個検出され、151 人で構成されていた (クラスター形成率: $(151-47) / 380 = 27.4\%$)。この 151 人の結核患者の内 65 人 ($65 / 151 = 43.0\%$) が住所不定者であった。クラスター形成率は、住所不定者と一般住民のそれぞれにおいて 39.8% (22 クラスター内で住所不定者が感染源と推定 [(65-22) / 108]) 及び 22.4% (25 クラスター内で一般住民が感染源と推定 [(86-25) / 272]) で、住所不定者のクラスター形成率が有意に高い傾向を認めた。

クラスターは 16 個で、1 クラスター当たり平均 3.3 名で、最も大きなクラスターは 10 名であった。クラスターに属する者は 53 名で、クラスター形成率は 17.2% ($(53-16) / 215$) であった。RFLP 法では 63% (105 / 166) の菌株がユニークな菌株として判別されたが、16 VNTR+スポリゴタイピングでは 48%

(79 / 166) がユニークな菌株として判断された。

(3) 薬剤耐性の診断技術の開発 (ラインブローブ法)

- 1) 調べた臨床分離株 138 株中 83 株は全ての薬剤に感受性であった。しかし、これらの株の中にも、既知の多型を含み、アミノ酸置換を伴う変異を有する株が存在した。INH 耐性株 38 株中 34 株 (89.5%)、RIF 耐性 28 株中 28 株 (100%)、PZA 耐性株 17 株中全て (100%)、EB 耐性株 18 株中 15 株 (83.3%)、SM 耐性株 30 中 18 株 (60.0%)、LVFX 耐性株 3 株中全てに耐性遺伝子に変異が認められた。
- 2) 5 種類の異なる変異体では INH 耐性を裏付ける INH 酸化能の低下及び消失が観察されたが、5 種類の異なる変異体では、顕著な INH 酸化能の低下及び消失が観察されなかった。
- 3) アミノ酸置換を伴う変異を有する株全てで、PZA 耐性を理由するピラジナミダーゼ活性の消失が確認された。
- 4) 臨床分離株 258 株中、サイレント変異を含め 39 株がピラジナミド耐性遺伝子 pncA 内に変異を有していた。内、6 株が新規の変異を保有していた。変異保有株を含む 258 株を用いてラインインブローブ法を実施した結果、全ての変異が検出可能であった。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立

1) 抗結核薬薬剤感受性外部精度評価

参加施設の精度の感度・特異度・一致率の平均は下表のとおりである。

表. 参加施設の薬剤毎の平均精度

	INH	RFP	SM	EB
感度	0.997	0.978	0.917	0.930
特異度	0.994	0.981	0.895	0.898
一致率	0.995	0.979	0.906	0.914

算出した κ 指数からみると、全ての薬剤で平均が 0.8 を越えており、ほぼ標準結果と一致した判定となったが、INH と RFP に比べると、SM と EB の精度は低い傾向があ

った。

2) 抗酸菌塗抹、培養、同定検査の外部精度評価

- ① 長期保存した人工痰は外観、染色性、細胞成分、残渣、繊維成分とも差が見られず、少なくとも6ヶ月の保存でも検鏡所見に変化がないことが確認された。
- ② 人工痰の菌含量と検鏡検査の相関は1+~3+の範囲内で100%の相関が得られた。
- ③ 人工痰を用いたパネルテストの評価では粘性、色調等は喀出痰とほぼ同じでパネルテスト用の標本作成が可能であり、作成された標本は実用性に問題がないことが確かめられた。

3) 抗酸菌検査に関するアンケート調査 病院 82 施設（回収率 56.2%）、保健所 及び検査センター（検査所等）71 施設（回 収率 35.0%）より回答を得た。

クラス B2 以上の安全キャビネットを使用しているのは病院で 60.8%、検査所等で 54.2%であった。また BSL2 レベル以上の施設を使って抗酸菌検査を実施している施設は病院で 20%以下であり、検査所等の約 75%に比べて著しくかった。N95 レベルのマスクの着用も 60%程度であり、全く使用していない施設も 20%程度あり、安全対策に関してさらに徹底が必要と思われた。技師の抗酸菌検査年数を調査したところ、経験 10 年以上の技師数が少なかった。

内部精度管理については実施していない施設数が多く、人員不足や方法論的な不備が背景にあるものと考えられた。

(5) 耐性結核予防のための保健所・主治医 連携システム、患者支援システムの策 定 (DOTS)

1) 日本版 DOTS の普及とその質の状況

日本の人口中の DOTS 実施保健所管内人口の割合は 2000 年の 35.3%から始まって 2005 年の 83.4%、また、単純に全

国の患者中コホート情報の把握されている者の割合は同様に 38.4%から 85.6%へとともに漸次上昇していた。

診断精度の指標である菌陽性率は、全体では 1998 年 54.7%から 2005 年の 72.1%へ、また再登録例では 1999 年の 54.3%から 2005 年の 73.3%へと確実にあがってきた。

治療の質の指標である PZA 使用の割合は 1998 年 48.7%から 63.3%へ、平均治療期間については、平均 14.4 か月だったのが 10.2 か月に改善した。

コホート情報把握の高い県市（患者総数 1268 人）と低い県市（同 957 人）について治療成績を比較すると治癒は 56.3%対 43.0%、治療完了は 20.6%対 38.9%、その他は 1.3%対 4.3%、死亡は 17.5%対 6.5%、治療失敗は 2.5%対 7.2%、そして脱落中断は 1.90%対 0.20%である。両者の間で最も違うのは死亡率の把握、ついで中断・脱落である。コホート情報の把握が低いところは治療成績について誤った楽観的を持ちやすいことが知られる。またこのような不正確な情報が混在する全国合算のコホート成績は現状ではあまり意味がない。

推定患者致命率（当該年結核死亡による登録除外のうち登録後 1 年以内の者÷当該年新登録患者数）は 1988 年 1.8%、1998 年 3.1%、そして 2005 年 4.7%とあがっており、患者予後の悪化を示している。

2) 服薬看護支援システム

初年度の平成 15 年度は、8 自治体 37 保健所（3 県は全部、他は一部）で試行を開始し、18 年度は合計 18 自治体 63 保健所で試行した。

肺結核活動性総数 5499 人/コホート観察結果は、「治癒」38.4%、「治療完了」27.3%、「その他」14.3%、以上を合計して「治療成功」80%、そのほかは「死亡」12.9%、「治療失敗」2.3%、「脱落中断」2.0%、「不明」2.8%であった。「治療中断」はその他の結核菌陽性で 4.2%、「菌陰性・その他」で 2.3%であった。また、マル初では 3.4%であった。

支援の状況は、治療開始当初は「本人への面接」は 58.5%、「本人・面接以外」は 5.3%、「本人以外・面接」は 7.3%であった。治療開始当初の 1 ヶ月について、「DOTS タイプ」は、入院中「院内 DOTS」が 14 年 36.8%から 16 年 72.1%と増加、17 年は 67.6%であった。17 年「地域 DOTS はおこなわれていない」は減少した。「院内 DOTS+地域 DOTS」の割合は 14 年 20.9%から 17 年 56.5%へと増えた。

現在 9 割近くの保健所と結核専門病院が連携して日本版 DOTS に基づいた患者支援が進められ、今後患者の生活スタイルにあわせた地域 DOTS を展開するために、行政機関は訪問看護ステーションや調剤薬局等地域の様々な機関との連携を考えていることが明らかになった。

(6) 耐性結核の診療システムの確立

1) 国立病院機構の医療機関による調査は以下のような内容であった。関東信越ブロック 8 病院の 2006 年新規入院患者 1609 例中、塗沫陽性肺結核 1167 例、多剤耐性結核は 20 例、各々の 1.2%及び 1.7%であった。培養陽性の続く多剤耐性結核例は 25 名であった。九州ブロックにおける 5 例の症例検討では、空洞形成、糖尿病、喘息、呼吸不全等の抵抗減弱因子があった。四国ブロックの結核病床 192 床中、多剤耐性結核病床は 73 床、多剤耐性患者は 6 例であった。

2) 大阪における多剤耐性結核菌患者 167 名において、16 組の患者がクラスター形成をしていた。治療失敗による多剤耐性結核患者は 95 名、初回多剤耐性結核患者は 72 名となった。多剤耐性結核の感染発病が予想以上に多く、大阪の患者と九州及び関東地方に 16VNTR にて同一株が存在する事がわかった。

3) 患者宿主要因の SNPs 解析、T 細胞免疫機能解析とこれを利用した治療戦略の開発。

(a) 多剤耐性結核患者では、NRAMP1 の SNP パターンに違いが認められる結果を得た。

(b) MDR-TB 患者のキラーT 細胞から分泌される結核菌殺傷蛋白 granulysin の低下していた。これらを用いヒト血清中の granulysin 及び T リンパ球培養上清中の granulysin の ELISA 診断法を開発した。

(c) 多剤耐性結核菌によるマクロファージ機能調節機構 (TLR 等の発現調節) の解明において、多剤耐性結核菌では TLR 4 の認識からエスケープする可能性を初めて明らかにした。

4) 多剤耐性結核菌の中にも強毒株が存在することを RFLP 法、Spoligotyping 法で行い、三つのクラスター (クラスター a、クラスター b、クラスター c) 株を見出し、多剤耐性結核菌にも流行株が存在することが示唆された。

5) 通常の薬剤感受性結果では RFP 感受性でありながら、臨床経過から RFP 耐性が疑われた 5 症例由来の 5 菌株には全て RFP 耐性遺伝子の変異が認められた。通常の薬剤感受性結果より、遺伝子変異の有無の検討の方が、臨床的な経過とよく関連していた

(7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立

1) コッホ現象の検討: コッホ現象として紹介された 10 症例を検討した結果、

(a) 直後型: 当初の反応が強い発赤、膿胞形成、痂皮形成、滲出液が認められ BCG 接種本来の反応が現れない、化学予防の適応、(b) 二峰性型: ツ反陽性、局所反応は (発赤、膿胞形成) のみで、残存もしくは少し弱まるも消えることなく、約 1 ヶ月後に本来の BCG 接種後の局所反応が出現する、化学予防か経過観察の適応、(c) コッホ現象もどき: 局所反応は弱い発赤や腫脹が 1 日-数日みられるが、その後一旦消えるか、ほとんど分からなくなり、約 1 ヶ月後に本来の BCG 接種後の局所反応が出現する。ツ反陰性なので未感染扱い。の 3 型に分類できた。

2) 小児結核発生動態調査：小児結核の発生動向の減少は近年 8-11%程度と全年齢より有意に大きい。県市間の罹患率格差は大きい。全年齢に比べ肺外結核の割合は 37.0%と全年齢の 18.3%より明らかに高い。患者発見方法では接触者検診によるものが多く、有症状受診と折半していた。米国の小児結核を全年齢との比較で、検討すると、日本の方が低く、BCG 政策の違いの可能性が考えられた。

3) 小児における結核感染の診断にインターフェロニンγ 応答試験 (QuantiFERON および T-Spot TB) の有用性の検討

小児結核患者の QFT の陽性率に関する文献的検討では 60-80%代であったが、概して成人より低かった。QFT-2G の採血量については通常の 1ml は 0.5ml より安定していた。小児 QFT 研究会を発足させて、検討を行った結果、小児における感度 76.7%、特異度 86.4%であった。

4) 小児結核に対する効果的対策－医療機関・保健所の合同症例検討会

大阪で発生した小児結核症例の予防可能性、治療支援、院内感染対策の課題の共通理解を得る機会となり、小児結核の減少を促していることが確認された

5) 小児結核の治療・副作用の文献レビューに関する研究

コクラン・ライブラリ 2006 年 issue3 に掲載されている医学情報データベースの検討では、テーマは DOTS の方法、予防投薬の検討、併用薬剤の検討、リンパ節結核の治療、結核性髄膜炎の治療であった。DOTS の成績は良好であったが有害事象は多い傾向にあった。

(8) 日本の HIV 合併結核

作成したアンケート調査 (案) は添付資料〇のとおりである。

(9) 日本・韓国・中国の分子疫学共同研究 各国の結核の現状

韓国：学校や軍隊内での集団発生例が多

く、結核菌のタイピング結果をデータベースと照合し、迅速に集団発生を検出するシステムを構築している。2004 年から現在まで年間約 6000 例の株を分析してデータベース化している。RFLP 分析により、K-strain と名づけられた韓国に特徴的な株がある。この株は、全体の 4.1% (42/1030) 存在し、類似度が 70%程度の K-family は 19.3% (199/1030) 含まれていた。結核患者の年齢構成は、10-19 歳が 12.1%、20-29 歳が 36.4%、30-39 歳が 34.0%、40-49 歳が 14.6%で、20-39 歳が全体の約 7 割を占めている。

中国：全国で年間 450 万人の結核が発生している。結核発症のリスクファクターは、高年齢の男性が最も高い。北京で調べたところ 64.9% (265/408) が北京型結核菌だった。幸いなことに抗結核薬に対して感受性菌が多い。最近は、新しい結核菌タイピング法として VNTR 法が導入されている。

日本：NTF ゲノム領域への IS6110 の挿入の有無で北京型結核菌は、祖先型 (IS6110 の挿入なし) と蔓延型 (挿入あり) に分類することができる。大陸株 (中国、モンゴル) と日本株においてこの祖先型と蔓延型の比率を調べたところ、大陸株では、蔓延型が 70.8%を占めていたのに対して、日本株では祖先型が 78.7%を占めていた。世界的に北京株の蔓延型が拡散し広がっているのに対して、日本国内では、祖先型株が約 8 割を占めるという特徴があった。

日本、韓国、中国の RFLP 分析データを比較したところ韓国に特徴的な K-strain と同じパターンの結核菌が日本国内でも 1 株 (0.3%、[1/325]) 存在することがわかった。この株は、茨城県内の病院で分離された菌であり、韓国に縁の深い人が多く住んでいる大阪や東京などの大都市ではなかった。日本国内にも、韓国、中国内で分離された結核菌と異なる RFLP パターンを持つ結核菌が存在することがわかった。

C. 考察

(1) 薬剤耐性の実態調査

多剤耐性菌について、現状では化学療法のみでの効果は期待しがたいと思われた。しかしながら INH 1.0 μ g/ml に対する感受性株が約 16%存在し、作用機序の異なる薬剤が 3種類以上ある確率も 60%以上あることから、外科療法等を併用することで良好な結果が得られる確率は比較的高いものと思われた。継続的な情報収集が必要と考えられる。

(2) 薬剤耐性の分子疫学的研究

薬剤耐性結核菌の遺伝子変異は診断技術の確立のための基礎的研究として重要な意義を持っている。本研究から我が国における薬剤耐性結核菌の遺伝子変異頻度は、欧米の報告と若干違っており、これは Beijing 株が多いことも関係して可能性がある。

新宿における地域分子疫学研究では、ホームレスと一般人口を含むクラスターが存在し、一般住民集団と住所不定者集団間における結核菌伝播の存在が示唆された。

(3) 薬剤耐性の診断技術の開発（ラインプローブ法）

抗結核薬の耐性に関与する遺伝子のすべての領域を一回の操作で PCR 増幅しその塩基配列を決定するダイレクトシーケンス法を開発し、6.5 時間で広範な耐性関連領域の塩基配列を速やかに増幅し、解析することが出来るようになった。患者喀痰からの直接診断も可能であった。

今回開発した PZA 耐性に関する迅速診断法の検討で、全ての変異が検出可能であり、ダイレクトシーケンス法とラインプローブ法を組み合わせた迅速診断法は薬剤耐性結核の迅速診断法として有望であることが明らかになった。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立

今年度のパネルテストにあたって、被験菌の株数を 20 株から 10 株に減じたこと、参加費を徴収した上で日本結核病学会による参加証を発行し、参加への意志を刺激した結果、前回 2005 年度の約 1.5 倍にあたる 99 施設の参加があった。

今回全体としての平均的精度は、INH 及び RFP の感度・特異度が 95%を越えており、全ての被験薬剤に関する一致率も 90%を越えて、WHO/IUATLD Stop TB Laboratory subgroup の提唱する基準を満足するものであった。しかしながら、この基準を満足している施設数は 54 施設 (56.3%) に過ぎず、特に EB では感度 60%、特異度 40%という施設も存在した。これらの施設について全て立入による改善活動を実施することは困難と思われ、来年度にはパネルテスト結果を受けた各施設での改善活動に関する調査を実施する必要があると思われた。

人工痰は、少なくとも 6 ヶ月は保存可能であり、塗抹標本の作製に影響しないことが明らかとなり、途上国などでパネルテストを実施しようとする場合や、遠方に検体を送付しようとする場合などに好都合であった。

今回の検査施設に対するアンケート調査では、安全対策の不備、臨床側の検査に対する理解不足が示された。感染症専門家の養成、定期的な研修、検査側と臨床側の日常のコミュニケーションなど、検査精度の向上のためにも対策が必要と思われる。

(5) 耐性結核予防のための保健所・主治医連携システム、患者支援システムの策定

日本版 DOTS が提唱されて以来 8 年間に基本的な要素は確実に全国に浸透しつつある。服薬支援システムはこの普及を側面から支え、推進活動も着実に成果を上げてきた。さらなる拡大・向上に必要なことは、DOTS カンファレンスとコホート検討会の確実な実施、DOTS-Plus(臨床的に対応困難な患者に対する技術的にレベルの高い DOTS)、病院と保健所の連携を確認・強化、困難問題は医療資源の確保 (二次抗結核薬を含めた薬剤の確保、結核病床の確保)、薬剤感受性検査精度の確保、医師の技術の向上あるいは支援、技術革新 (薬剤感受性検査の新技術、超短期化学療法) などがある。さらに行政のリーダーシップ、責任が重要である。

(6) 耐性結核の診療システムの確立

多剤耐性結核は治療に難渋し、感染性が長期間継続することから、社会経済的な損益も大きい。治療・患者管理が可能な限り円滑に行えるように耐性結核治療・管理システムの確立のための調査として、今後、全国 54 施設の国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークを活用したアンケートを実施する。

結核菌殺傷タンパク granulyisin のアッセイ系によって、多剤耐性結核発症の宿主要因が解明される可能性がある。また、MDR-TB 患者では NRAMP1 の SNPs パターン (Asn 543 Asp) に違いが認められ、菌の細胞内処理の違いが関係する可能性が示唆された。これらの研究成果は、明確な成果が上がっていない多剤耐性結核の免疫療法や新しい治療法の開発に画期的な進歩・貢献を寄与する可能性がある。

多剤耐性結核菌株のクラスター形成率は同時期に行った多剤耐性菌以外の結核菌のクラスター形成率と同様であり、また、多剤耐性結核のスーパープレッダーの発見は院内感染対策の強化の必要性を示唆するものである。多剤耐性結核の VNTR 分析は多剤耐性結核患者から感染発病を受けたことを迅速に識別ができる可能性がある。今後、中国、ロシア、東ヨーロッパ、東南アジアからの多剤耐性結核の流入の可能性もあり、分子疫学的研究は解析手法として有用と考えられる。

(7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立

コッホ現象については、「直後型」「二峰性型」「コッホもどき」に分類し、対応方針を示したが、BCG 接種制度変更後 1 年と経過観察期間が短い。今後、これら分類された各群のリスクを正確に評価するために、数百名単位を、1-2 年間経過を追って発病リスクを評価することが望まれる。

小児結核発生動向研究から提言は、①菌陰性例が大半を占める小児結核の診断・治療の精度保証すること。②現在の発生動向調査による患者情報に加えて、BCG 歴や感

染源、治療経過といった詳細な情報を含めたサーベイランス情報の精緻化、③収集された情報の解析と結果の迅速な還元、また近い将来稼働することが期待される広域結核菌分子疫学サーベイランスとの連動なども考えられる

小児への QFT 適用した場合の陽性率は成人より低かったが、これは小児結核の臨床診断の不確実さもその要因になっているものと考えられた。現在、QFT-2G の採血量 5ml は小児への適用の障害であるが、半量では不安定な検査結果となることから、QFT-3G では採血量が 3ml となることため、次年度その検討を行う。

小児の感染診断では、①発病を前提として結核感染を診断する場合は QFT 陽性であれば発病リスクを高く評価して特に慎重に評価すること、②化学予防適応判断については QFT 陽性のみに頼らず、従来から行なわれてきた総合的評価法、すなわち感染源の排菌の強さ、感染源からの暴露の強さー接触度、ツベルクリン反応の大きさ、周囲の発病者、感染者の出現状況等を勘案して感染状況を推定し、個体の発病リスク（年齢や BCG 接種状況、免疫状態等）を総合的に評価して化学予防の適応（潜在性結核感染診断）を行うこと、が重要である。

(8) 日本の HIV 合併結核

日本の HIV 感染合併結核症例は増加し、首都圏などでは結核患者の 1%ほどが HIV 感染合併例であることが示唆されているが、全国的な治療と予後の実態に関する情報は限られている。このため、エイズ拠点病院での化学予防等の方針・実施状況をアンケートで調査することとした。なお、調査は次年度に実施する。

(9) 日本・韓国・中国の分子疫学研究

それぞれの国で特徴的な RFLP のパターンが存在することが示唆された。これらの株は、それぞれの国に固有のものか、分離した菌 (DNA) や疫学情報を共有することにより共同研究を進めていくことを確認した。また、共通の方法及びプログラムを利用し、

データベースの構築を行うことによってすることにより、各国の結核菌 RFLP パターンの解析が容易に行えるようにする。さらに、VNTR 法を利用した結核菌タイピングも、今後共同で解析が可能な状態になった。これらの共同研究を通して、アジア地域内での結核対策に寄与できる方策等の開発を推進する。

D. 結論

これからの結核対策における最優先課題である耐性結核菌の発生予防、診断、治療法の確立を目的として、薬剤耐性の実態調査、薬剤耐性の分子疫学的研究、薬剤耐性の診断技術の開発、精度管理と定点監視体

制の確立、耐性結核予防のための保健所・主治医連携システム、患者支援システムの策定、耐性結核の診療システムの確立、小児結核の予防方策及び診療システムの確立、日本の HIV 合併結核、日本・韓国・中国の結核分子疫学研究を行った。研究班初年度として、一定の成果を挙げる事ができた。

E. 健康危険情報

特記なし。

F. 研究発表

加藤誠也：コッホ現象の厚生労働省報告について．保健師・看護師の結核展望 2006；87，60-62．

全国 HIV 感染合併抗酸菌症に関する臨床像と治療・予後に関する調査プロトコール（案）

I. 背景・目的

過去の研究から HIV 感染合併結核症例は増加し、首都圏などでは結核患者の 1%ほどが HIV 感染合併例であることが示唆されている。しかしながら合併例への治療と予後の実態に関する情報は限られている。HIV 感染合併例の治療はエイズ治療開始や治療薬の選択など見解が定まっていないこともあり、実情を把握することは重要である。HIV 感染者では、特に免疫不全が進行した場合は抗酸菌症例中の非定型抗酸菌症の割合が高いため結核のみならず非定型抗酸菌症も対象とし、日本での HIV 合併抗酸菌症例のエイズ治療併用状況、予後・副作用発生状況等を把握するための調査研究を実施する。また、HIV 感染者の予後に抗酸菌症の予防早期発見は重要と考えられるため、各エイズ拠点病院での化学予防等の方針・実施状況をアンケートで調査する。

II. 研究方法

II-1 研究デザイン、対象施設、対象者

研究デザイン：HIV 合併抗酸菌症に関する臨床像・医療実施状況・予後及びそれに関連する因子等を分析するために、各参加医療施設の既存資料（診療録等）を活用して後ろ向きの観察的研究を行う。予後関連因子等の解析も行うが、その分析のために予めサンプル数を決定して行うのではなく、主たる目的は日本における HIV 合併結核の結核病型、HIV 治療状況、予後等の実態を把握する記述的臨床疫学研究である。

対象施設：結核研究所で 2006 年 12 月に把握した全国の結核病床を有する医療施設（279 施設）及びエイズ拠点病院を対象に、添付 1）の質問票を送付する。抗酸菌症の早期発見・予防アンケートに関しては、エイズ拠点病院を対象として、添付 2）の質問票を送付する。

対象患者：2003 年から 2006 年までに診療された HIV 合併抗酸菌感染症結核患者。

情報の収集方法：添付 1）及び 2）の質問票を参加医療施設の医師が記載し、結核研究所の郵送する。

調査する事項：今回の調査では、抗酸菌症例のエイズ治療併用状況、予後・副作用等に焦点をあてる。抗酸菌症発症時の免疫不全状態、抗酸菌症発症時期、抗酸菌症の種類（結核/非定型）・治療、ART 投与状況、予後等に関する情報を添付 1）を用いて収集する。

データの匿名性：本研究では、2つ以上の施設で治療を受け2重に集計されることを防ぐために、生年月日、性、イニシャルの個人情報を活用する。しかし患者を特定する情報は、当研究機関は有していないため、非連結匿名化された情報と判断される。

II-3 主な分析

- 1) 質問票に含まれる項目の記述疫学（頻度など）：年次別分布、性年齢分布、抗酸菌発症時の CD4 及び VL 分布、非定型抗酸菌症の割合、結核病形の分類、ART 治療併用状況、予後等
- 2) ART の併用と相関する因子及び予後と相関する因子の解析（2 変量、多変量解析）
- 3) 各施設での抗酸菌症の早期発見・予防方針・実施状況に関しては、佐々木等の過去の調査と比較する。

4) 重複可能例の検討: 氏名・住所など本人を特定できる情報は得られないため、厳密には重複例を除くことは不可能である。しかし、国籍分類(日本、外国)、イニシャル、生年月日、性別、抗酸菌治療開始年月が全て一致する例については、全てを含める集計と、それらを重複の可能性がある例として扱ったものと2つの集計を行う。

II-4 結果の公表

主たる発表の場は、2009年度結核病学会、その後の「結核」誌上とする。また本研究は各施設の臨床医の協力が無ければ実施できないため、研究協力施設への十分なフィードバックをおこなう必要があると考える。こちらが行う集計・解析以外に要望があれば、それを一定期間(例えば調査終了後6ヶ月)受け付け集計結果を参加施設へは文書で送る。さらにその結果を公表することが有益であると判断される場合は結核研究所ホームページ等でそれを公開する。

III. 倫理的配慮

本研究は、結核診療施設の既存資料(診療録)からの情報を受けて研究する。1) 全ての情報は、既存情報であり、生体試料を用いない、2) 結核研究所倫理委員会の承認を得ることを条件とする、3) 当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を結核研究所ホームページで公開する、3) 情報は匿名化されている、4) 公表する情報は集計であり個人を特定できないため、疫学倫理指針第3-7-(2)②イに該当し、かつ疫学倫理指針第4-11及び12の要件を満たしているため、インフォームド・コンセントを要せず実施することは倫理的問題はないと判断される(添付4)。

参考資料

-厚生労働省疫学研究指針

-佐々木結花, 切替照雄: 本法におけるエイズ合併結核症例の検討. 厚生労働省エイズ医療共同研究による調査報告. 2005

添付

添付1) 調査個票

添付2) 化学予防に関するアンケート

添付3) 依頼文書

添付4) 厚生労働省疫学研究指針該当箇所抜粋