

200726025A

厚生労働科学研究研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

結核菌に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20(2008)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
-----------	-------	---

II. 分担研究報告

1. 薬剤耐性の実態調査	山岸 文雄	21
2. 薬剤耐性の実態調査の分子疫学的研究	前田 伸司	34
3. 薬剤耐性の診断技術の開発	切替 照雄	74
4. 精度管理と定点監視体制の確立	御手洗 聡	80
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	100
6. 耐性結核の診療システムの確立	坂谷 光則	111
7. 小児結核の予防方策及び診療システムの確立	高松 勇	164
8. 日本の HIV 合併結核について	加藤 誠也	228
9. 長期入院患者に関する研究	加藤 誠也	235
10. 長期入院患者に関する研究 (医療提供の観点から)	重藤えり子	307
11. 長期入院患者に関する研究 (法律学的観点から)	磯部 哲	331

III. 研究成果の刊行に関する一覧表		345
---------------------	--	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷		349
-----------------	--	-----

I 総括研究報告

結核菌に関する研究

主任研究者 加藤誠也 結核予防会結核研究所 副所長

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： 薬剤耐性の発生状況を把握するために5年ごとに実施している全国薬剤耐性調査を実施し、検体を回収中であるが、参加施設の減少し、検体も解析に必要な予定数を大きく下回っている。全国調査としての代表性の問題が生ずる懸念が大きい。
- (2) 薬剤耐性の分子疫学的研究： 北京型が多い我が国において適用できる VNTR 法を開発するため、全国から収集した菌株を用いて IS6110RFLP, スポリゴタイピング、VNTR35loci の解析を行い、JATA(12)を開発した。JATA(12)は MIRU(12)及び近年ヨーロッパで用いられるようになってきた Supply(15)よりも型別能力が高かった。
- (3) 薬剤耐性の診断技術の開発： 薬剤耐性の迅速診断法として開発中のピラジナミド耐性遺伝子ラインプローブ法の評価を実施中である。INH 耐性遺伝子ラインプローブ法開発のために、新たな領域の解析を進めて、inhA のプロモーター領域に22種類の変異を見出した。
- (4) 精度管理と定点監視体制の確立： ①我が国における外部精度管理システム確立を目的に、被験菌5株で薬剤感受性検査の外部精度評価を試行した。被験菌5株による検査精度評価は不十分と考えられ、日本においても世界保健機関による「INH 及び RFP の感度・特異度 95% (90%でも可)、かつ全ての薬剤での一致率 90%以上」という基準を採用するべきと考えられた。②酸菌検査の外部精度評価を実施する上で必要な適切な検体を確保するために人工痰（第二世代）を開発した。培養検査への応用、核酸増幅法による抗酸菌検出も可能であり、同検査法の精度評価にも応用の可能性がある。③薬剤耐性定点観測のため、結核診療施設に対してアンケート調査を実施した。約半数の施設（11 施設）は未治療・既治療の分類を行っておらず、定点観測実施に当たってはデータ管理システムの統一も必要と考えられた。
- (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： ①患者支援技術の量的・質的向上を目的に、「服薬支援看護システム」の活用を通じた治療支援体制の構築を図った。本システムを活用した5年間に治療成績は向上し、活動内容も改善された。②外国人結核患者の支援の取り組みによって、患者の実態、支援における課題が明らかになった。③患者登録システムの更新に伴い、新「服薬支援看護システム」を構築した。

- (6) 耐性結核の診療システムの確立：①多剤耐性結核及び超薬剤耐性結核の全国調査を実施した。年齢は30-50歳台に多く、関東信越、近畿、東海に多く分布していた。2006年の新規入院以外の持続排菌MDRは97例でXDRが43.3%を占めていた。②大阪における多剤耐性結核の分子疫学解析によって、15-optimized MIRU VNTRは十分な解像度を有しており有用な方法と考えられた。③多剤耐性結核に対する外科療法の治療成績を検討した結果、肺切除術の治療成績は極めて良好で、その際、空洞性病変を残さないことが重要であることを明らかにした。④平成17年の退院基準策定後の結核治療の状況を検討した。入院患者数は減少、入院期間は短縮したが、医療機関ではそれに対する不安があることが明らかになった。⑤多剤耐性結核患者で結核菌殺傷蛋白である gralnulysin の発現低下が示唆されることを元に、マウスで15k gralnulysinDNAによる抗結核効果を明らかにした。SNIP解析において多剤耐性結核(MDR-TB)患者ではNRAMP1のSNPsパターン(Asn 543 Asp)に違いが認められ、MDR-TB患者では菌の細胞内処理の違いが関係する可能性が示唆された。
- (7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立：①小児の結核感染診断におけるQuantIFERONの有用性を検討した。乳児期早期発症例を含む初期変化群症例においても陽性率は高く、菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断方法として非常に有用である一方で、潜在性結核診断における感度は乳児例で低い可能性が示唆された。②コッホ現象を評価するためにBCG接種後の局所反応のgrade化を試みた。BCG接種後1週間以内の局所反応がgrade3以上であり、かつ経過中に反応が減弱しない場合、コッホ現象の可能性が考えられるため、BCG接種後遅くとも2週間以内にツベルクリン検査を実施すべきであると考えられた。③予防接種副反応報告によると、平成14年以後はBCG接種後の特に全身性の皮疹が急速に増加した。
- (8) HIV合併結核：①エイズ拠点病院及び独立行政法人国立病院機構病院に潜在性結核感染治療(化学予防)についてアンケート調査を行った。接触が濃厚であった場合のみに行うが72%、次いで接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合に行うが58%が高かった。②全国入院結核患者HIV感染調査を実施した。サンプル数が少ないため結果の統計的解釈は困難であるが、暫定的な結果では入院結核患者中HIV合併は0.5%であった。全国レベルで臨床的にHIV感染が疑われない例を含めたHIV感染合併結核の動向を定期的に把握するシステムを構築する必要があると考えられた。
- (9) 長期入院患者調査：①慢性排菌患者は近年減少しており、日本版DOTSの普及が役立っているものと考えられた。慢性排菌患者調査では10年以上の登録期間になっている患者が100以上いる。登録時は一般の結核より若年であり、経過中に薬剤耐性を獲得した者が多い。入院したきりになっている患者も100名程度おり、QOLの点から問題がある。感染予防については、家族とも面会も避けている人がいる一方で、全く感染予防措置をとっていない患者もおり、これらの慢性排菌患者の人権と他者への感染予防を配慮した指針を検討する必要がある。②入院勧告に従わない患者に対する措置を検討するため、海外視察を行った。オランダ、ドイツでは強制隔離施設及び患者の人権にも配慮した制度及びが整備されており、感染性があっても入院に従わなくて公衆衛生学的な脅威となる患者がこの制度の下に入院していた。わが国においても、このような施設及び制度の整備を計る必要があるものと考えられた。

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）

重藤えり子（国立病院機構東広島医療センター 感染症診療部長）

磯部哲（獨協大学法学部 准教授）

松本智成（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

和田崇之（大阪市立環境科学研究所微生物保健課）

岩本朋忠（神戸市環境保健研究所）

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

山田紀夫 結核予防会結核研究所国際協力部長

大角晃弘 結核予防会結核研究所研究部主任研究員

星野斉之（結核予防会結核研究所対策支援部主任研究員）

内村和弘（結核予防会結核研究所対策支援部副主任研究員）

研究協力者

東海林文夫（東京都葛飾区保健所所長）

高橋滋（一橋大学大学院法学研究科教授）

青木節子（慶應義塾大学総合政策学部教授）

露口一成（国立病院機構近畿中央医療センター臨床研究センター感染症研究部長）

Dr. Sungweon Ryoo、Ms. Kang Hee Yoon（韓国結核研究所）

Dr. Chulhun L. Chang、Ms. Eun Ju Song
（釜山国立大学医学部臨床検査教室）

Dr. Li Weim（北京結核・胸部腫瘍研究所）

A. 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は、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、多剤耐性患者に対する迅速かつ的確な診断、積極的かつ適切な治療、それによって長期にわたって感染性が消失しない患者の医療提供・感染予防のあり方は優先課題の一つである。

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。さらに易感染性であり

多剤耐性結核のリスクともなるHIV合併結核については、我が国で増加傾向にあると考えられているが、全国的な実態は不明な部分があり、解明の必要がある。

平成19年4月より施行された改正感染症法では感染させる可能性がある患者の入院に関して法的強制力が付与されたことから、治療が困難なために感染性が消失しない患者に対する処遇の検討が必要になった。一方、入院を拒否する者を実際に強制的に入院させ、入院を継続させることは困難であることから、それを可能にする制度・施設の検討が必要となった。

以上のような状況を踏まえて、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、診断・治療、さらに長期にわたって感染性が消失しない患者の適切な管理の方法を確立し、またそれを行政サービスとして普及するための方法の検討を目的としている。

B. 研究方法

(1) 薬剤耐性の調査：

1957年から定期的実施している全国調査の第13回目を実施中である。対象は全国の結核病床を有する施設で本調査に参加を受諾した施設において、研究対象期間中に新たに診断された結核患者(初回・再発)で抗酸菌培養陽性になった全症例、ただし、慢性排菌例から分離された抗酸菌は対象外とする。INH, RFP, EB, SMについては1%小川培地を用いた標準比率法によって薬剤感受性検査を実施する。多剤耐性菌の場合にはLVFXについては1%小川培地を用いた標準比率法、PZAについてはMGITASTを用いた薬剤感受性検査を実施する。また、多剤

耐性菌については RFLP あるいは VNTR による遺伝子タイピングを行う。

(2) 分子疫学的研究：

欧米で使われている VNTR 法は北京株の比率が多いわが国では分別能が低いため、我が国に適した VNTR 法を開発するための研究を行った。検討に用いた菌株は 2002 年結核療法研究協議会が感受性検査のために全国から集めた 3122 株の中から、都道府県毎に 3~10 株となるようにランダムに選んだ 325 株である。

分子疫学的解析は IS6110 RFLP、スポリゴタイピング及び 35 loci（北京型結核菌を効率よく型別できると考えられる）について VNTR 分析でタイピングを行った。各分析法の評価：クラスター率、Hunter-Gaston discriminatory index (HGDI)³⁾等を利用して、型別能力の比較を行った。また、個々の locus のコピー数の多様性（型別能力）は、*h* 値を用いて比較した。

(3) 診断技術：

- (a) 新ピラジナミド耐性遺伝子ラインプローブ法の評価：昨年度までに作製したピラジナミド耐性遺伝子ラインプローブ法について、臨床検体を用いた評価を目的に、薬剤感受性試験の結果との比較検討を行う。
- (b) イソニアジド耐性遺伝子ラインプローブ法の開発： *furA-katG* オペロンとそのプロモーター領域、*fabG1-inhA* オペロンとそのプロモーター領域、*ndh* とそのプロモーター領域、*ahpC* とそのプロモーター領域、計 4 領域・7,157bp を解析対象に設定した。ゲノム DNA の抽出

し、解析領域の増幅は 4 領域の両端に特異的に結合するプライマーを設計し、PCR によって増幅した。増幅した DNA フラグメントからプライマーを除去し、4 領域の全塩基配列を決定するために 18 種類のプライマーを設計した。サイクルシーケンス反応からダイターミネーター法による塩基配列を決定した。*M. tuberculosis* H37Rv 株の塩基配列をリファレンスとし、変異の有無を調べた。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立：

(a) 抗結核薬剤感受性検査外部精度評価

結核菌薬剤感受性検査を実施している病院検査室あるいは検査センター全てを対象に、Supra-national Reference Laboratory Network (SRLN) で毎年実施されている薬剤感受性検査外部精度保証プログラムに使用された菌株 5 株を用いたパネルテストを実施した。データについては「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。

(b) 第二世代人工痰開発

THP-1 細胞、BCG-Pasteur 菌、0.05% SDS より第二世代人工痰を調製し、塗抹染色標本を作製。さらに、NALC-NaOH 処理した検体は BACTEC MGIT 960、小川培地及び Middlebrook7H9 にて通常の方法による培養を実施し、陽性までの日数を計測した

(c) 薬剤耐性状況定点観測

全国を 7 ブロックに分け、計 45 施設（北海道 5 施設、東北 4 施設、関東 8 施設、中部北陸 7 施設、近畿 6 施設、中国四国 6 施設、九州 8 施設）に対して耐性結核菌に関するアンケート調査を実施した。

調査期間に分離され、既に確定している結核菌感受性検査結果のみを調査する。INH、RFP、SM、EBの各薬剤に対して、他の薬剤の耐性を考慮しない耐性（何らかの耐性）と、各薬剤のみの耐性（単剤耐性）、およびイソニアジド・リファンピシンの両方に対する耐性（多剤耐性）について、基本的に初回治療患者と既治療患者に分けて調査する。データ上で既治療と初回治療が分けられていない場合には、全てをまとめたデータのみでも可能とした。

(5) 日本版 DOTS :

(a) 全国 15 自治体 53 保健所で「服薬支援看護システム」の活用を通じた患者支援技術の量的・質的向上、治療支援体制の構築を図った。その成果と今後の展開を検討するために関係者によるワークショップを開催した。

(b) 外国人結核患者支援の看護連携会議を実施して検討した。

(c) 新しい結核患者登録システムの導入に伴って、新「結核看護システム」の開発し試行した。

(6) 薬剤耐性結核の診療システムの確立 :

(a) 多剤耐性結核及び超薬剤耐性結核の全国調査

結核病床を有する 270 施設を対象として、1) 2006 年に新規入院した MDR 症例とその耐性薬剤の内容、治療内容、菌陰性化の有無 2) 回答時に排菌が持続している症例と治療状況に関するアンケート調査を実施した。得られた情報から、MDR および XDR 件数と、年齢分布、地域分布、治療状況と予後等を検討した。

(b) 多剤耐性結核の分子疫学

1) 多剤耐性結核菌株に対して 15/24-

optimized MIRU 領域で VNTR を行い、16VNTR 及び IS6110 RFLP の結果と H.G.I. を使って比較した。

2) 多剤耐性結核菌株 109 株と、同時期に検出された全剤感受性結核菌株 226 株である。これらの菌株に対して、IS6110 をプローブとした RFLP 法と、Spoligotyping 法を施行し、クラスター解析を行った

(c) 多剤耐性結核外科療法の検討

結核予防会複十字病院呼吸器外科において 1985 年以降に施行された、多剤耐性肺結核 83 症例に対する 93 回の肺切除術について、背景因子、術式、術後合併症、治療成績、再排菌因子などを診療録にて後ろ向きに検討した。

(d) 結核治療の現状調査

(1) 呼吸器ネットワークを利用して、四国の結核病床を有する高知病院、東徳島病院、高松東病院、および愛媛病院の 4 施設の現状、問題点を検討した。検討事項は平成 19 年の入院状況、多剤耐性結核患者数、病床の高齢者結核患者数・その問題、各施設での在院日数・入院短縮化の取り組み、DOTS の実施状況などであった。(2) 新退院基準が平成 17 年に示され、それ以降の当院に置ける在院日数の変化や問題点を検討するため、平成 17 年 4 月から 18 年 3 月までに入院した初回治療塗抹陽性症例 30 例（多剤耐性、死亡例は除く）を平成 16 年 1 月から同年 12 月の同様の症例 36 例と比較した。(3) 新退院基準に関して地域の各医療機関はどのように理解し、不安を感じているかについて、愛媛県内の医療機関の内科系医師を中心に A 基準、B 基準で在宅に

退院する不安点や B 基準で転院もしくは介護支援のサービスを受けることへの不安点についてアンケートを送り、結果を検討した。さらに後方支援医療機関、サービス機関にも同様のアンケート調査を行った。

(e) 多剤耐性結核患者の個体側の原因遺伝子解析(SNPs 解析法)

多剤耐性結核患者末梢血 53 例の MSMD (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) 群の候補遺伝子の解析をおこなった。

(f) 多剤耐性結核患者の新治療法の開発

5k granulysin DNA をベクターに組み込みこれを 50 μ g C57BL/6 マウス及び BALB/C マウスの M.tibic anterior と大腿筋に i.m 投与して治療した。5 \times 10⁵ 人型結核菌 H37RV を i.v 投与した後、15k granulysin DNA で治療した。

(7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立：

1)小児における結核感染の診断にインターフェロン γ 応答試験 (QuantiFERON) の有用性の検討

(a) 活動性結核患者における使用成績

2005 年 4 月より 2007 年 10 月までに大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科、東京都立清瀬小児病院呼吸器科、国立病院機構南京都病院小児科、国立病院機構福岡病院小児科で診療を行った小児活動性結核症例 38 例を菌陽性例 (17 例)、臨床診断例 (16 例)、疑い例 (5 例) の三群に分けて検討した。

(b)接触者検診における適用

2005 年 8 月～2007 年 12 月に当該病院小児科で接触者検診を実施した症例のうち感染源の状況や接触頻度、ツ反結果が明らか

であり、感染危険度の高い検診例 (塗抹陽性患者と頻回濃厚な接触のあったケース) 南京都病院 32 例、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター46 例、合計 78 例。うち、①BCG 未接種群 8 例、②BCG 接種群 70 例の 2 群に分けて検討した。

2)コッホ現象の解析と対応指針作成

(a)コッホ現象を評価するために BCG 接種後の局所反応を grade 化し客観化を試み、それを用いて経過を分析した。

(b) 対応指針作成を作成した

3) 小児結核患者症例検討会

平成 15 年度より①発病予防の可能性、②治療支援の必要性、③院内感染防止上の観点などを検討するために定期 (1 回/年) 開催した。

4) BCG 副反応症例の検討

予防接種副作用報告、医学文献データベースから BCG の副作用としての皮膚病変の発生頻度・状況を検討した。

医学中央雑誌 Web 版によって BCG に関する文献検索を行い、その中から骨病変を抽出した。

(8) HIV 合併結核：

a) HIV 陽性者に対する結核早期発見及び潜在性結核治療の方針に関する調査

エイズ拠点病院及び独立行政法人国立病院機構病院 (404 施設) へ、HIV 感染者の潜在性結核感染治療 (化学予防) についてアンケート調査を行う。質問内容は、施設の接触歴のある HIV 感染者への潜在性結核感染治療の実施方針、HIV 陽性判明時の結核発病リスクの評価方針についてである。

b) 全国入院患者における HIV 合併率調査

全国の結核病床をもる施設 (小児病院、矯正施設を除く) (282 施設) を対象に、6

週間の間に結核診断が行われ入院する満 20 歳以上の結核患者を対象患者として、インフォームドコンセントを得て HIV 検査を行う。

c) HIV 合併抗酸菌症調査

エイズ拠点病院及び結核病床を持つ施設を対象に、HIV 合併抗酸菌症例における発病予防歴、治療の経過に重点を置いた調査を行う。

(9) 長期入院患者調査：

a) 平成 18 年末慢性排菌者調査

慢性排菌患者の定義を「2 年以上登録されて、1 年以内に菌陽性であった患者」として、結核患者発生動向調査システムから抽出した患者コードおよび質問票を、都道府県を通じて保健所に送付し、回収した。

b) 平成 12 年調査の予後調査

平成 12 年度に実施した同様の調査時の患者コードと質問票を、同じく都道府県を通じて保健所に送付し、回収した。結核研究所で実施した薬剤感受性検査の結果と

c) オランダ・ドイツ長期入院施設、拘束下治療施設の視察

平成 20 年 2 月 23 日から 28 日に、オランダ Groningen <フローニンゲン>にある結核長期入院患者施設（拘束下治療施設）TBC-centre Beatrixoord, Helen、ドイツにおける女性結核患者拘束下治療施設 Karl Hansen Klinik in Bad Lippspringe、ドイツにおける男性結核患者拘束下治療施設 clinic in Parsberg を視察した。臨床的な観点から、東広島医療センター感染症部重藤えり子部長が、法律的な観点については獨協大学法学部磯部哲準教授がそれぞれ別途報告する。

C. 研究結果

(1) 薬剤耐性の調査：

合計 220 施設に対して参加依頼を実施した結果、123 施設より回答を得、参加 63 施設、不参加 60 施設となった（無回答：97 施設）。

2008 年 1 月 31 日現在で、参加施設より合計 1,024 株の抗酸菌が結核研究所へ送付されている。これは予定数の 32.9%である。代表性を確保するために必要な地域的な予定受領数との比較では九州 47.4%、四国 45.6%に対して近畿 17.1%であった。

(2) 分子疫学的研究：

locus のコピー数の多様性（型別能力）が高く、分析精度が確保できる 12locus を選択し、JATA(12)とした。2006 年に Supply らが提唱した 15-locus<Supply(15)>および IS6110 RFLP と JATA(12)のクラスター形成率の比較では JATA(12)が最もクラスター形成率が低かった。多剤耐性菌でクラスターを形成する株の 35loci の分析の結果、1locus のみコピー数が違うことが確認された。

(3) 診断技術：

・ピラジナミド耐性遺伝子ラインプローブ法を収集した 102 株を対象に実施したが、薬剤感受性検査は 4 月以降に実施予定。

・109 株の臨床分離株について、解析対象の全塩基配列を決定し、変異の有無を確認した。109 株の内訳は、イソニアジド耐性株 92、イソニアジド感受性株 17 である。92 株のイソニアジド耐性菌のうち、既知変異を持っていたものは 64 株（69.6%）だった。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立：

(a) 抗結核薬剤感受性検査外部精度評価

参加施設数の増加させることを目的に検体数を10株から5株に削減したが、今年度の精度評価活動への参加施設数は105施設と昨年(2006)度の99施設からの増加率は6.1%に過ぎず、効果はほとんどなかった。

検査精度を各薬剤別にみると、INHの精度がほとんどの施設で100%となり、1施設のみ(1.0%)感度あるいは特異度が95%を下回る事となった。RFPについては、今回6施設(5.9%)で感度あるいは特異度が95%を下回った。

(b) 第二世代人工痰開発

ポリアクリルアミドを利用した第一世代人工痰とほぼ同等の外観を有し、塗抹標本は、通常の患者喀痰あるいは第一世代人工痰での標本とほぼ同等であり、チール・ネールゼン染色でもBCGの明確な抗酸性が確保されていた。

MGIT、小川培地、Middlebrook7H11培地(0.1ml)へ接種し、MGIT 960及び37°Cのインキュベーターにて培養したところ、MGIT 960にて培養陽性を確認した。

(c) 薬剤耐性状況定点観測

23施設(回収率51.1%)から回答を得た。12施設については未治療と既治療耐性を分けて集計していたが、その他の12施設については既治療・未治療を分類せずCombinedとして集計していた。

全国12施設から集められた未治療耐性データを評価すると、INH、RFP、SM及びEBに対する耐性率は、それぞれ4%、0.5%、4.6%及び0.7%であり、多剤耐性結核の比率は0.5%となっていた。これは2002年度の

結核療法研究協議会(療研)のデータ(INH: 2.8%, RFP: 1.0%, SM: 7.0%, EB: 0.9%)とほぼ同等の値であった。

既治療患者ではINH、RFP、SM及びEBに対する耐性率は、それぞれ32.1%、19.2%、26.9%及び17.9%であり、多剤耐性結核の比率は12.8%となっていた。これは2002年度の療研データ(INH: 18.9%, RFP: 11.0%, SM: 14.4%, EB: 8.4%)に比べて高く、1997年度の療研データ(INH: 33.0%, RFP: 21.6%, SM: 24.2%, EB: 15.2%)に近い値であった。

未治療・既治療を分けずに評価したデータ(combined)は計24施設から得られたが、INH、RFP、SM及びEBに対する耐性率は、それぞれ6.0%、1.6%、6.8%及び2.5%となり、多剤耐性結核は1.5%であった。2002年度の療研データ(INH: 5.0%, RFP: 2.4%, SM: 7.9%, EB: 1.9%, MDR: 1.9%)とほぼ同等であった。

(5) 日本版DOTS：

(a) 服薬支援看護システム

14年1月1日~18年12月31日に15自治体53保健所の本システムにDOTS情報を入力した新登録者総数は8,632人であった。

肺結核活動性総数6,785人では、「治癒」38.7%、「治療完了」27.0%、「その他」14.0%、以上を合計して「治療成功」79.7%、そのほかは「死亡」13.2%、「治療失敗」2.2%、「脱落中断」2.0%、「不明」2.9%であった。

本システムの導入によって5年間に以下のような改善が明らかになった。

- ・ 初回に「本人以外・面接以外・不明」の割合は33.8%から23.4%へ減少(図3)。
- ・ 服薬情報の確認:「飲めた(90~100%)」の割合が74.5%から84.3%へ増加

- ・「入院中院内 DOTS」の割合が 34.9%から 70.2%へ増加
- ・院内DOTS未実施:26.6%から3.3%に減少
- ・「外来治療中地域 DOTS」の割合が 14.1%から 15.8%へ増加
- ・治療評価の6ヶ月または9ヶ月の服薬情報増加

(b) 外国人支援

平成 19 年 4 月までに治療を開始した 49 例の分析を行った。男 29 名、女 20 名、20 代が一番多く 38 名、次に 30 代 7 名、10 代は 2 名であった。国籍別では中国が 18 名、韓国が 17 名他にミャンマー、ベトナム、ウズベキスタン、モンゴル、タイ、バングラディッシュ、イラン、台湾、スリランカ、ベトナムなどであった。職業では学生（日本語学校、専門学校、大学）が 86%を占め、自覚症状もなく軽症である。49 名の治療成績は、治療成功（治癒＋完了）85.7%、中断 12.2%、帰国 2%であった。中断 12.2%（6 名）についてカンファレンスを通して早期対応につながり 3 名が治療再開し完了、1 名が居住地の近くに転医となり治療が終了した。結核治療継続を阻む要因として、生活・就労不安定、経済的な問題、言葉の問題・結核の治療の理解、転居、医療機関変更、若年・学生、一時帰国（夏休み・冬休みなど）、早期発見の場合は無症状、副作用、合併症などが抽出された。

(d) 新「結核看護システム」では保健所・医療機関の双方の情報交換が可能になった。新たに、「DOTS Partners」「服薬支援計画」「リスク評価」を加え、看護の視点からのサポートシステムの特性を強化したことによって看護の視点での DOTS 体制が明確になったとの意見が寄せられた。

(6) 薬剤耐性結核の診療システムの確立：

(a) 多剤耐性結核及び超薬剤耐性結核の全国調査

2008 年 1 月時点で、回答は 166 施設（61.5%）から得られた。2006 年の新規入院の MDR は 86 例（初回；28 例、再・継続；58 例）でそのうち XDR は 11 例（12.9%）であった。年齢は 50 才以上に多いが、初回治療に限れば 30 才にピークがある。地域別には関東信越、近畿、東海に多く分布している。手術は 5 例に実施されており、43 例（50.6%）が菌陰性化していた。2006 年新規入院以外の持続排菌 MDR は 97 例で XDR が 42 例（43.3%）を占めていた。年齢はより高齢で発症後 10 年以上が 30 例（32%）、治療状況、在宅治療をしている 18 例についても検討した。総合すると MDR 中の XDR は 29.1%となり療研の結果と同様であった。尚 2008 年 3 月現在、漏れた回答を収集・集計中である

(b) 多剤耐性結核の分子疫学

1) 研究結果

H.G.I.

12MIRU-VNTR	0.940
16VNTR	0.965
15-optimized MIRU VNTR	0.986
24-optimized MIRU VNTR	0.986
IS6110 RFLP	0.997

optimized MIRU VNTR は、15 および 24 領域とも、16VNTR よりも優れている。また、15 と 24 領域では MDR-/XDR-TB の解析において差が無かった。

2) RFLP 法では、多剤耐性結核菌株のクラスター形成率は 43.1%、感受性結核菌株のクラスター形成率は 43.8%であり、また、

Spoligotyping 法では、Beijing 株の占める割合は、多剤耐性結核菌株で 77.1%、感受性結核菌株で 84.5%であり、いずれも有意な差を認めなかった。

(c) 多剤耐性結核外科療法の検討

男 66 例で 73 回の切除(平均 45 歳)、女 17 例 20 回切除(平均 38 歳)。画像上両側肺結核病巣ありが 69%、有空洞例が 94%(両側空洞 18%)。一例当たりの耐性薬剤数は平均 5.4 剤(超多剤耐性 2 例を含む)。手術時排菌陽性が 60%。術式では右対左は 50 : 43、上葉切除±他葉部区切除が 57%、区域切除(主として左) 12%、肺全切除 29%。術後合併症としては難治気腫が 20%に、膿胸が 9%に生じ、気腫・膿胸・呼吸不全の主要合併症が全体の 25%で見られたが、手術死亡は皆無。治療成績は、切除後排菌持続 2 切除(2/93)、2 ヶ月以上排菌停止後の再排菌 10 切除(再排菌率 11%(10/91))、当初不成功 12 切除のうち 5 例は再切除、2 例はその後の化学療法にて排菌停止し、最終的に治療不成功は 4 例 5 切除。その結果術後 1 年以上追跡死得た 80 例中 76 例で排菌停止、治癒となり治癒率は 95%となった。術後再排菌の関与因子のうち残存肺空洞遺残が重要と評価された。

(d) 結核治療の状況

4 施設の平均入院患者数は平成 16 年から 19 年までおよそ 34 人、33 人、29 人、23 人と減少を示し、均在院日数も平成 15 年、16 年、17 年、18 年でそれぞれ 78 日、71 日、67 日、65 日と減少傾向を示した。最新の多剤耐性結核患者数は 7 例で、増加は認めていない。新退院基準が設けられ、4 施設全体の平入院期間短縮を阻む問題点として、高齢者の問題が大きい。また新退院基準に

関して、愛媛県内の医療機関の内科系医師および後方支援医療機関、サービス機関関係者に A 基準、B 基準で在宅に退院する不安点や B 基準で転院もしくは介護支援のサービスを受けることへの不安点についてのアンケート調査を行った。医師の回答では A 基準で退院することへの不安は 68%、B 基準でも 46%であった。不安点の主なものは早期の退院は、他者への感染、治療効果の不安、患者周囲の理解が得られ難いといったものだった。後方支援医療機関では A 基準に 80%で、B 基準に関しても 69%が不安を感じていた。これらは医師に比べて、より強い不安が強いことが感じている。結核に関する啓蒙や、地域の DOTS を含めた支援の推進の必要があると考える。

(e) 多剤耐性結核患者の個体側の原因遺伝子解析

NRAMP1 の SNP パターンに違いが認められる結果を得た。

(f) 多剤耐性結核患者の新治療法の開発

多剤耐性結核患者では granulysin 蛋白発現の低下が示唆された。さらにこれらの Tg マウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。

(7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立 :

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

(a) 活動性結核患者における使用成績

治療開始前に初回の QFT を実施した 35 例のうち、QFT 陽性が 29 例 (82.9%)、陰性が 5 例 (14.3%)、判定保留が 1 例 (2.9%) であった。菌陽性例及び臨床診断例は、ほ

ほぼ同等の QFT 反応性を示しており、両群間に有意な差異は認めなかった。また、乳児早期発症例においても本検査の感度が良好であることが示された。

(b) 接触者検診における適用

BCG 未接種群で QFT 陽性率は、2/8 (25%) であった。さらに、喀痰塗抹陽性の肺結核患者である母親と濃厚接触した生後すぐの乳児 (BCG 未接種児) の経過をみた 2 例の経験では、ツベルクリン反応は陽性化したが、QFT は陰性、もしくは判定不可のままであった。BCG 接種群では、QFT 陽性率は、19/70 (27.1%) であった。

2) コッホ現象スペクトラムと対応指針作成の試み

(a) コッホ現象を評価するために BCG 接種後の局所反応を grade 化し客観化を試みた。

(b) コッホ現象写真集を作成した。

(c) 対応指針を作成した。

3) 小児結核患者症例検討会

関西圏で小児結核診療ネットワークが形成された。

(8) HIV 合併結核 :

1) HIV 陽性者に対する結核早期発見及び潜在性結核治療の方針に関する調査

404 施設に送付し、208 施設より回答が得られた。「喀痰菌陽性結核患者と接触があったと考えられる HIV 感染者には潜在性結核感染治療 (化学予防) を行いますか?」について、複数回答で頻度の高い順に、接触が濃厚であった場合のみ行うが 133 施設、接触した結核患者が喀痰塗抹陽性の場合に行うが 107 施設、QuantIFERON (以下 QFT) が陽性の場合に行うが 62 施設、CD4 の数値をみて判断するが 47 施設、ツベルクリン反

応が陽性の場合に行うが 15 施設、結核菌の薬剤感受性結果が判明していれば行うが 10 施設、原則として行わないが 7 施設であった。「HIV 陽性判明時、結核発病のリスクを評価しますか?」については、193 施設が HIV 陽性半経時の結核発病のリスク評価を実施すると回答した。リスク評価方法としては (複数回答可)、頻度の高い順に、胸部単純エックス線 176 施設、問診 135 施設、胸部 CT 写真 84 施設、QFT52 施設、ツベルクリン検査 36 施設、血清検査 5 施設であった。

2) 全国入院患者における HIV 合併率調査

282 施設に協力を依頼し、47 施設より参加の返信があった (282 施設中 16.7%)。サンプル数が少ないため結果の統計的解釈は困難であるが、プロトコルに従い対象者を分母とした暫定的な結果では、0.5%であった。

3) HIV 合併抗酸菌症調査

プロトコルを作成し、実施は次年度とすることになった。

(9) 長期入院患者調査 :

発生動向調査での慢性排菌者は年度末活動性結核患者数に比較して早い速度で減少している。

慢性排菌患者調査では 10 年以上の登録期間になっている患者が 100 名以上となっている。これらの患者は登録時 50 代が最も多く、一般の患者より若かったが、経過とともに高齢化しつつある。経過とともに臨床症状、X 線所見、菌検査所見等はやや軽快しているようであるが、薬剤感受性検査では明らかに耐性 (多剤耐性) が増加している。また、薬剤感受性検査が十分に把握

されていない問題がある。生活状況では呼吸障害が特に手術を受けた患者で著しい。

オランダ、ロッテルダムでは2000年から2007年に発見された1173人の患者の中で17人(1.4%)が裁判所から命令を受けた。裁判所命令の手続きは以下のとおりである。

- 1) 呼吸器科医が市町村の公衆衛生部の公衆衛生医に知らせる
- 2) 公衆衛生医が公衆衛生部長に助言する
- 3) 公衆衛生部長が市町村)長に助言する
- 4) 市長が隔離命令を発出する
- 5) 警察が患者を追跡して決められた病院に連行する
- 6) 市長が検察官に知らせる。
- 7) 市長は患者に弁護士を付ける
- 8) 検察官が強制隔離の継続を決定する
- 9) 検察官が判事に通知する
- 10) 判事が弁護士と呼吸器科医の同席の下で患者に面会し、裁判所命令を決定する。
- 11) 解除：呼吸器科医の助言に引き続き、公衆衛生医が市(町村)長に強制隔離の解除を知らせる。

TBC-centre Beatrixoordでは2007年10月1日：26人の入院患者がおり、医学的以外の理由18人、医学的理由8人、医学的以外の理由は精神疾患、薬物依存症であった。

D. 考察

(1) 薬剤耐性の調査：

今回の調査での参加施設数は、2002年度調査のおよそ三分の二の63施設にまで減少した。これは結核病床の閉鎖や廃止のほか、特に多剤耐性結核菌(三種病原体)の所持にかかる規則が厳格化されたことによ

り、多くの施設が菌の所持を行わなくなったためと思われる。

薬剤耐性比率は2-40歳代の若い年代で相対的に高く、薬剤耐性結核のモニターは必要である。対策上、重要な意味を持つ菌が失われ、必要な基礎データが得られないことは対策上大きな問題である。従って、結核菌に関する病原体サーベイランスシステムの確立を急ぐ必要がある。

(2) 分子疫学的研究：

結核菌遺伝子タイピングの方法としてRFLPが広く行われてきたが、近年、VNTRは、①より迅速に結果が得られる、②デジタルデータであるため、施設間での比較が容易、③生菌でなくても分析可能、などのメリットがあるため欧米では標準法になりつつある。しかし、CDCが使っているMIRU-12、ヨーロッパで使われているSupplyらが提唱した15locusは我が国あるいはアジアに多い北京株での判別性が低いいため、我が国に適したlocusの選定が課題であった。

我が国の菌株を使った分析ではSupply(15)はMIRU(12)より型別能力が高いことが、JATA(12)はさらに分解能が高いことが明らかになった。VNTRではlocusによってコピー数の変化の頻度が異なることが知られており、JATA(12)で1locusのみ異なった場合には同一株由来と考える必要があると結論された。

(3) 診断技術：

既知のイソニアジド耐性遺伝子katGの全長とinhAのプロモータ領域に関する解析より22種類の変異を見出して、ラインプロ

ープを作成したが耐性検出率は 68%と低かったため、イソニアジド耐性遺伝子を精査し、独自の解析領域を設定し、ラインプローブ法を用いたイソニアジド耐性検出率を向上させるための検討を行った。結果として、これまでに 92 のイソニアジド耐性菌の解析を終え、22 種類の新規変異を見出した。既知変異あるいは新規変異を持つイソニアジド耐性菌は 95.7%に達した。この結果が単純に検出率の向上に繋がるとは考えていない。新規変異と既知変異の一部に対する機能解析を進めることで評価する。

(4) 精度管理と定点監視体制の確立：

2004 年から 2006 年までに実施した同様の外部精度評価と比較すると、被験菌 5 株による検査精度評価は不十分と考えられ、10 株程度の被験菌数を確保する必要があると思われた。

今回の薬剤別の検査精度評価の結果からは、感度及び特異度 95%以上の基準による精度保証基準を用いると、RFP でやや検出力が低下する傾向があるように思われた。

また薬剤感受性検査精度の評価上、日本においても世界保健機関における Supranational Reference Laboratory Network (SRLN)同様に「INH 及び RFP の感度・特異度 95% (90%でも可)、かつ全ての薬剤での一致率 90%以上」という基準を 10 株以上の被験菌数で採用するべきと考えられた。

第二世代人工痰は適切な濃度の界面活性剤を使用することで、第一世代人工痰で達成した外観や粘性についてはほぼ同じレベルで再現可能となった。また、当初の目標であった NALC-NaOH による消化・均質化も可能となった。添加剤を用いた人工痰で

核酸増幅法 (PCR) でも BCG の検出が可能であることを確認している。THP-1 培養法にも改良を加え、製造コストを約 1/3 にまで削減した (スライド一枚あたりおよそ 0.5 米ドル)。これにより、途上国での検査精度保証にも利用可能になるものと思われた。

今回の結果は、第二世代人工痰が培養検査や核酸増幅法の外部精度評価にも使用可能であることを示していると思われた。

今回のアンケート調査による未治療耐性及び総合耐性の結果と 2002 年度の療研調査の比較から考えると、定点観測による耐性調査でも全国の耐性状況を知りうる可能性があるものと思われた。しかし、既治療耐性で 2002 年度の療研データよりも高い耐性率が示されており、予想に反した結果であった。1997 年度と 2002 年度の療研耐性率調査の結果比較でも示されているように、DOTS 下に適切な治療が実施されれば、基本的にはそれぞれの薬剤の耐性率は特に既治療耐性で改善することが期待される。2002 年から 5 年以上が経過していることから、今回も同様の傾向があるものと予想されている。最終的には 2007 年度の療研調査との比較によって精度を評価することになるが、今回の結果解釈には注意が必要と考えられた。

今回のアンケート調査ではおよそ半数の施設が未治療と既治療耐性と分類していなかった。耐性調査結果を結核対策に反映させるためには、少なくとも未治療・既治療の分類による薬剤耐性率が必要である。定点観測方式をサーベイランスシステムとして利用するのであれば、データ管理システム (ソフトウェア) から統一する必要があると考えられる。

(5) 日本版 DOTS :

本研究は、平成 15 年度に本システムを開発し、その試用を通して日本版 DOTS の核心である確実な服薬のための患者支援技術の向上とそれを支援する治療モニタリング・評価について検討してきた。

集計結果については 1 年間の客観的評価に用いる等、服薬支援や保健師活動の評価などに活用された。医療機関との連携においては限られた結核専門病院で良好な連携が構築されている。

服薬支援を入力することで DOTS 実施につながり保健師の意識が高まった、服薬支援の視点明確となり支援の質が向上など、患者への具体的な服薬確認の必要性を認識することができ治療終了までの効果的な服薬支援の実践につながった。

(6) 薬剤耐性結核の診療システムの確立 :

(a) 多剤耐性結核及び超薬剤耐性結核の全国調査

今回の調査で多剤耐性結核は高齢者、罹患率の高い地域に多く死亡率も高かったが、2006 年新規では 50%以上が菌陰性化しており、手術療法も併用されている。

XDR は MDR 全体の 29.1%、持続排菌している MDR では、その 43.3%が XDR という結果であった。在宅治療している排菌例 18 例は、患者側の入院拒否が最大の理由で、自宅隔離を指導・管理している。

(b)多剤耐性結核菌株の分子疫学的検討ではクラスター形成率は感受性結核菌株と有意差を認めず、また、3 つの大きなクラスターを含んでおり、多剤耐性結核菌にも伝搬しやすい蔓延株が存在することが示唆され

た。

(c) 多剤耐性結核外科療法の検討

多剤耐性肺結核症に対する肺切除術の治療成績はその合併症も含めて極めて良好で、肺切除術は、より積極的に検討されかつ施行されるべきである。今回の検討の結果、切除の対象は主として空洞性結核病巣であり、小散布性病巣は遺残させても構わないこと、可能であれば耐性薬剤数が増えないうちに切除を行うこと、術前 3 ヶ月以上の有効な化学療法で菌量の減量を図っておくこと、術後断端瘻、膿胸等の防止目的に気管支断端は筋弁等で被覆しておくこと、術前に喀痰の排菌が停止しても安易に治癒を期待せず、その時こそ切除の良いタイミングであると考えべき事などが示唆された。

(e) 多剤耐性結核 (MDR-TB) 患者では NRAMP1 の SNPs パターン (Asn 543 Asp) に違いが認められ、MDR-TB 患者では菌の細胞内処理の違いが関係する可能性が示唆された。

(f) 多剤耐性結核患者では granulysin 蛋白発現の低下が示唆された。さらにこれらの Tg マウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。

(7) 小児結核の予防方策及び診療システムの確立 :

乳児期早期発症例においても陽性率は高く、菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断方法として有用であることが示唆された。

接触者検診における潜在性結核診断における QFT の感度が乳児例で低い可能性が示唆された。年齢別の分析結果より、中学生では QFT は化学予防適応基準になりうる

が、それ以下の年齢では、ツ反と QFT は相補的に使用するのが妥当である。乳幼児では従来通りツ反を用いた総合判断が望ましい。

コッホ現象については、BCG 接種後1週間以内の局所反応が grade3以上であり、かつ経過中に反応が減弱しない場合、コッホ現象の可能性が考えられるため、BCG接種後遅くとも2週間以内にツベルクリン検査を実施すべきであると考えられる。

小児結核患者症例検討会は、大阪地区の小児結核患者の減少を促していると考えられた。大阪地区において取り組んだ「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」方式の対策は、今後全国の大都市部の小児結核対策に拡大され、今後の行政施策に大きく貢献できる可能性がある。

近年の BCG 接種副反応としての皮膚病変増加の原因として；①予防接種副反応への関心の高まりで、副反応報告が増加した、②皮疹症例が小児科でなく皮膚科に紹介され診断されやすくなった、③皮膚病変は月例の低い乳児に多く、乳児期とくに生後6カ月以前に接種される者が多くなったため、が考えられるが、立証は今後の課題である。

(8) HIV 合併結核：

HIV 合併結核の一定数が HIV 感染診断先行例であり、HIV 感染者への結核発病予防の是非を検討する必要がある。BCG 接種率が高い日本においては、ツベルクリン反応の解釈が難しいため、ツベルクリン反応検査から対象者を選ぶことの難しさはありとされるが、ツベルクリン反応が陽性例での潜在性結核感染治療の適応を、QFT と

の比較を含めて検討する必要があると考えられる。

(9) 長期入院患者調査：

発生動向調査での慢性排菌患者数は近年減少しており、日本版 DOTS の普及が役立つものと考えられ、今後とも減少を続けるものと期待される。慢性排菌患者調査では 10 年以上の登録期間になっている患者が 100 名以上となっている。これらの患者は登録時 50 代が最も多く、一般の患者より若かったが、経過とともに高齢化しつつある。経過とともに臨床症状、X 線所見、菌検査所見等はやや軽快しているようであるが、薬剤感受性検査では明らかに耐性（多剤耐性）が増加している。また、薬剤感受性検査が十分に把握されていない問題がある。生活状況では呼吸障害が特に手術を受けた患者で著しい。入院したきりになっている患者も 100 名程度おり、QOL の点から問題である。感染予防措置については、家族とも面会も避けている人がいる一方で、全く感染予防措置をとっていない患者もおり、これらの慢性排菌患者に対する人権と感染予防のバランスをとった指針を検討する必要がある。

患者の予後の検討を行ったが、超多剤耐性、多剤耐性、多剤耐性以外での生存分析で有意差はなく、薬剤感受性検査結果不明群と有意差があった。今回の対象が 2 年以上の経過を持つ者であったこと、また、対象者に何らかの理由で時間がかかっているが、治癒に向かっているものが含まれている可能性があり、慢性排菌者の定義を再検討する必要があるものと考えられた。

オランダ、ドイツでは強制隔離施設及び患者の人権にも配慮した制度及び整備さ

れており、感染性があつて入院に従わなくて公衆衛生学的な脅威となる患者がこの制度の下に入院していた。対象となる患者はほとんどが精神疾患あるいは薬物中毒であった。しかし、ドイツではこの制度があることによって、入院を拒否する患者でも必要な場合には病院に入院するようになる。わが国においても、このような施設及び制度の整備を計る必要があるものと考えられた。

E. 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。研究班初年度に引き続き、対策の推進に大いに役立てられる成果を挙げる事ができた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

○加藤誠也．超多剤耐性結核 - その概要．

保健師・看護師の結核展望 2008; 9014-19

○前田伸司、菅原勇、加藤誠也：日本，中国，韓国における結核分子疫学担当者会議開催報告．結核. 2007; 82: 925-927

2. 学会発表

なし（今後、予定）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし