

罹患構造の変化に対応した結核対策の確立

研究協力者:

田尾義昭 国立病院機構福岡東病院 医長

研究要旨

九州地方の薬剤感受性結核の分子遺伝子学的解析を国立病院機構近畿中央胸部疾患センターと共同研究で国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークを活用して行った。

研究目的

我が国の結核罹患率は減少し、10年程度で低まん延状態になるものと予測されるが都市化や医学的ハイリスク者、社会経済弱者、外国人等の罹患リスクの高いグループの問題が大きくなっている。新たな対策や対策の構築が必要である。全国的な結核菌の遺伝子タイピングを行い、サーベイランス体制を確立する必要がある。

研究成果

結核入院治療において日本の40%以上の結核患者を診療している国立病院機構呼吸器ネットワーク施設の中で、当院入院の薬剤感受性結核菌の菌株を近畿中央胸部疾患センターに送付し、大阪府立呼吸器アレルギーセンターとの共同で結核菌遺伝子タイピングを行い、サーベイランスシステムとしての有用性を評価する。

考察/結論

結核菌の遺伝子タイピングの結果を受けて、サーベイランスシステムとしての有用性を評価する予定である。

研究発表

- (1)九州地区における若年者肺結核の臨床的検討.第83回日本結核病学会総会(東京)2008
- (2)当院における粟粒結核の臨床的検討.第61回日本呼吸器学会九州地方会総会(沖縄)2008

医療機関からの病原体サーベイランス 及び
薬剤感受性結核の分子遺伝学的解析

研究協力者:

岡田 全司	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	臨床研究センター長
露口 一成	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	臨床研究センター 感染症診断・治療研究室長
鈴木 克洋	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	臨床研究センター 感染症研究部長

研究要旨

1. 結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設（中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター）で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイピングを行った。
2. 近畿中央胸部疾患センター110 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295 株、東京病院 100 株、山口宇部医療センター10 株、愛媛病院 21 株、合計 532 株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
3. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの薬剤感受性結核菌株 18 株、東京病院 35 株、山口宇部医療センター10 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター277 株の VNTR 解析を行った。デンドログラム解析を行い、クラスター形成は大阪株が多いことが示され、大阪株の感染力が示唆された。

A. 研究目的

1. 病原体サーベイランスについて医療機関のネットワーク（国立病院機構呼吸器ネットワーク等）を活用した有用性の検討を行うことを目的
2. 全国の国立病院機構施設及び結核病床を有する公立病院等の薬剤感受性結核菌の分子遺伝学的解析（VNTR、RFLP、スポリゴタイピング等）の研究を行うことを目的。

B. 研究方法

1. 欧米先進国ですでに結核対策として導入されている病原体サーベイランスを我が国において導入するための研究。当院は国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク 54 施設を束ねるリーダーである。
 - ① さらに国立病院機構は結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している。
 - ② したがって、極めて多数の検体を用いて結核菌遺伝子タイピングができる（すなわち、欧米先進国で行われている病原体サーベイランスがこの方法で行える）。
 - ③ 特に結核患者数が多い西日本の国立病院機構呼吸器専門病院当近畿中央胸部疾患センター、刀根山病院、兵庫中央病院、奈良病院、和歌山病院、四国の愛媛病院、九州の福岡東病院及び関東の東京病院、中部地方の東名古屋病院等の中核施設、さらに大阪府立呼吸器アレルギーセンターとの共同で多数の結核患者検体を用いて結核菌遺伝子タイピングを行う（VNTR、

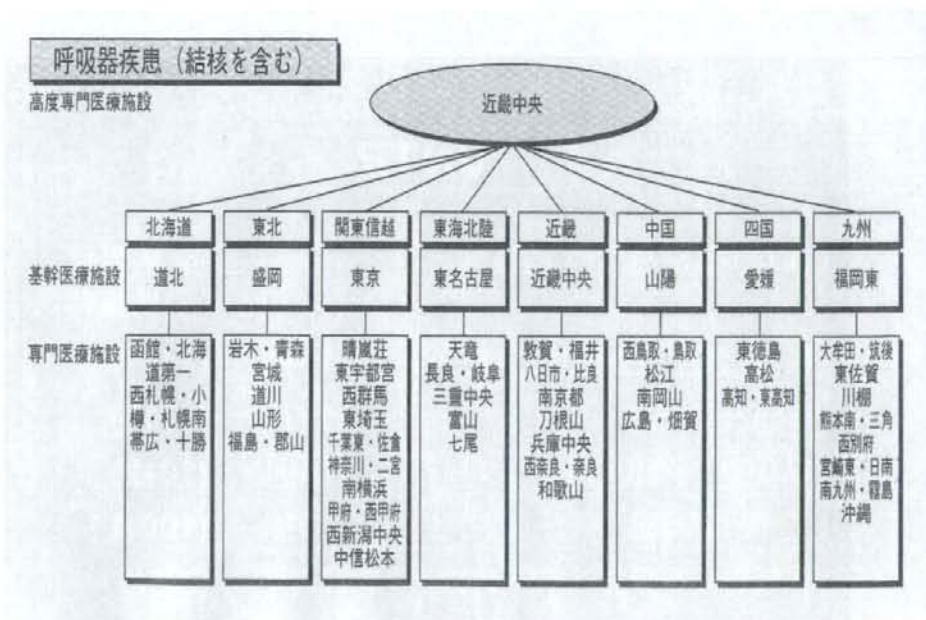
RFLP、スポリゴタイピング等)。

2. 近畿中央胸部疾患センター110株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295株、東京病院100株、山口宇部医療センター10株、愛媛病院21株、合計532株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
3. Supply等が提唱した15 optimized MIRU-VNTRを行った。

(倫理面への配慮)

現在は、結核患者と結核菌が連結不可能であるための匿名化を行っているが、将来連結して結核の病態像と結核菌の分子遺伝パターンを解析する時にはIRB(臨床試験審査委員会、倫理委員会)の許可が必要となる可能性が考えられる。したがって、当国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでは臨床試験審査委員会に申請書を提出し、承認を得た。

図1



C. 研究成果

1. 国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク54施設(図1)を束ねている当近畿中央胸部疾患センターに薬剤感受性結核菌株を送付してもらい、集積した。
2. 結核入院治療において日本の40%以上の結核患者を診療している国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設(中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病

院、山口宇部医療センター)で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイピングを行った。

3. 近畿中央胸部疾患センター110株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295株、東京病院100株、山口宇部医療センター10株、愛媛病院21株、合計532株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
4. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの薬剤感受性結核菌株18株、東京病院35株、山口宇部医療センター10株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター277株のVNTR解析を行った。デンドログラム解析を行い、クラスター形成は大阪株が多いことが示され、大阪株の感染力が示唆された。(図2)(図3)(図4)
5. 現在は、結核患者と結核菌が連結不可能であるための匿名化を行っているが、将来連結して結核の病態像と結核菌の分子遺伝パターンを解析する時にはIRB(臨床試験審査委員会、倫理委員会)の許可が必要となる可能性が考えられる。したがって、当国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでは臨床試験審査委員会に申請書を提出し、承認を得た。(図5)

図2

VNTR	
(検体)薬剤感受性結核菌	(薬剤感受性結核菌株集積数)
K: 近畿中央胸部疾患センター	18例 (110株)
E: 愛媛病院	17例 (17株)
U: 山口宇部医療センター	10例 (10株)
T: 東京病院	35例 (100株)
大阪府立呼吸器アレルギー医療センター	277例 (295株)
	合計 (532株)

☒ 3

Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
U9	2	4	3	5	3	3	7	3	3	7	9	2	3	2	3
K13	2	4	3	3	3	2	4	4	5	5	7	1	1	2	3
K14	2	4	3	2	2	2	5	2	2	7	7	2	2	2	3
E1	2	4	3	5	3	3	7	3	3	7	8	4	3	2	3
E8	2	4	3	3	2	1	3	1	1	3	7	4	2	1	2
T31	2	4	3	2	3	3	4	7	2	8	7	2	2	1	2
U1	3	2	4	4	10	2	5	4	3	8	8	4	2	2	3
U3	3	4	3	2	2	2	5	2	3	8	7	2	2	2	3
K1	3	4	3	4	3	3	5	1	4	1	7	2	1	2	5
K15	3	4	2	3	5	1	1	2	2	3	8	3	2	4	3
E6	3	4	3	5	3	3	7	4	2	8	9	4	3	4	3
E7	3	4	3	3	6	3	5	1	4	5	6	2	2	2	4
E9	3	4	3	3	3	3	3	1	4	5	7	2	1	3	5
E19	3	4	4	6	3	3	7	4	2	8	9	4	3	4	3
T7	3	4	3	4	3	3	7	1	4	4	7	2	1	2	5
T36	3	4	3	3	2	4	5	1	4	4	7	2	1	2	5
E20	3	8	3	3	3	3	5	1	4	5	7	2	1	2	9
E21	3	8	4	5	3	3	7	3	3	7	8	4	3	2	3
T35	3	8	3	5	1	4	7	3	7	8	9	4	3	4	3
T30	4	2	3	4	4	4	6	3	2	8	9	5	2	2	3
T15	4	3	3	5	3	4	7	3	7	2	9	3	3	4	3
U2	4	4	4	7	8	3	7	3	3	9	5	4	3	2	5
U4	4	4	3	5	3	3	7	3	8	8	9	4	3	4	3
U5	4	4	3	5	3	3	9	3	8	8	8	4	3	2	3
U8	4	4	3	5	1	3	7	3	6	8	9	4	3	4	3
U7	4	4	3	5	3	2	8	3	3	3	8	4	3	2	3
U8	4	4	3	5	3	3	7	3	5	8	9	2	1	4	3
U10	4	4	3	5	3	3	7	3	6	6	7	4	4	4	7
K2	4	4	3	5	3	3	7	3	7	10	9	4	5	4	3
K3	4	4	5	3	2	3	4	2	5	8	7	5	0	2	1
K4	4	4	3	5	3	3	3	3	2	7	6	2	3	4	3
K5	4	4	3	5	1	3	7	3	6	8	9	4	3	4	3
K6	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	9	4	3	4	3
K7	4	4	3	5	1	3	7	3	7	8	9	4	3	4	3
K8	4	4	3	5	1	3	5	3	6	8	9	3	3	4	3
K9	4	4	3	5	1	3	7	3	3	8	9	5	3	4	3
K10	4	4	3	5	3	3	7	3	7	10	9	4	5	7	3
K11	4	4	3	5	3	3	7	3	7	8	9	3	3	7	5
K12	4	4	3	5	3	3	6	3	5	8	7	5	4	4	3
K16	4	4	3	5	3	3	6	3	3	8	7	4	6	4	3
K17	4	4	3	5	3	4	7	3	10	2	9	3	3	4	3
K18	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	9	3	3	4	3
E3	4	4	3	5	1	3	7	3	7	8	9	4	3	4	3
E5	4	4	3	5	3	3	7	3	7	7	9	4	3	4	3
E10	4	4	3	4	1	3	7	3	9	5	9	4	3	4	3
E11	4	4	3	5	3	3	3	3	7	8	9	1	3	4	3
E13	4	4	3	7	7	3	2	3	2	8	8	4	3	4	3
E15	4	4	3	5	3	3	2	3	3	7	8	2	3	4	3
E16	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	9	2	3	4	5
E17	4	4	3	5	3	3	2	3	5	2	7	4	4	4	3
E18	4	4	3	5	1	3	7	3	7	10	9	4	3	4	3
T1	4	4	3	5	3	3	7	3	6	6	7	4	4	4	3
T2	4	4	3	5	1	3	9	3	6	6	9	4	3	4	3
T3	4	4	3	5	1	3	7	3	6	8	9	4	3	4	3
T4	4	4	4	3	3	3	5	4	5	7	7	3	0	2	3
T5	4	4	3	5	3	3	7	3	6	8	7	4	4	4	3
T6	4	4	3	5	3	4	7	3	7	2	9	1	3	4	3
T8	4	4	3	5	3	3	7	3	7	2	9	3	3	4	3
T9	4	4	3	2	3	3	7	3	3	8	8	1	3	2	3
T10	4	4	3	5	3	3	7	3	6	8	7	4	4	4	3
T11	4	4	3	5	3	3	3	3	7	3	9	1	3	4	3
T12	4	4	3	5	3	3	7	3	3	8	8	4	3	2	5
T13	4	4	3	4	3	3	7	2	5	8	8	3	4	4	3
T14	4	4	3	6	3	3	7	3	3	8	4	4	3	2	3
T16	4	4	3	5	1	3	7	3	7	8	9	4	3	4	3
T17	4	4	3	5	3	4	8	3	7	2	9	3	3	4	3
T18	4	4	3	4	3	3	3	3	3	8	8	4	3	2	3
T19	4	4	3	5	3	3	7	3	7	2	9	3	3	4	3
T21	4	4	3	5	2	3	9	3	6	6	7	4	4	4	3
T23	4	4	3	3	3	4	7	3	5	2	9	3	3	4	3
T26	4	4	3	5	3	4	8	3	7	2	9	3	3	4	3
T27	4	4	3	2	3	3	7	3	3	8	8	4	2	1	3
T28	4	4	5	5	3	3	6	3	3	7	8	4	3	2	3
T29	4	4	3	5	3	3	7	3	7	8	9	4	2	4	3
T37	4	4	3	5	1	3	9	3	6	8	9	4	3	4	3
T39	4	4	3	5	4	3	6	5	5	7	7	4	2	4	3
T33	4	8	3	5	3	3	5	3	6	8	7	4	4	4	3
T34	4	8	3	5	3	4	5	3	6	2	9	3	3	4	3
T20	5	4	3	4	8	2	7	3	8	6	6	6	3	2	1

図 4

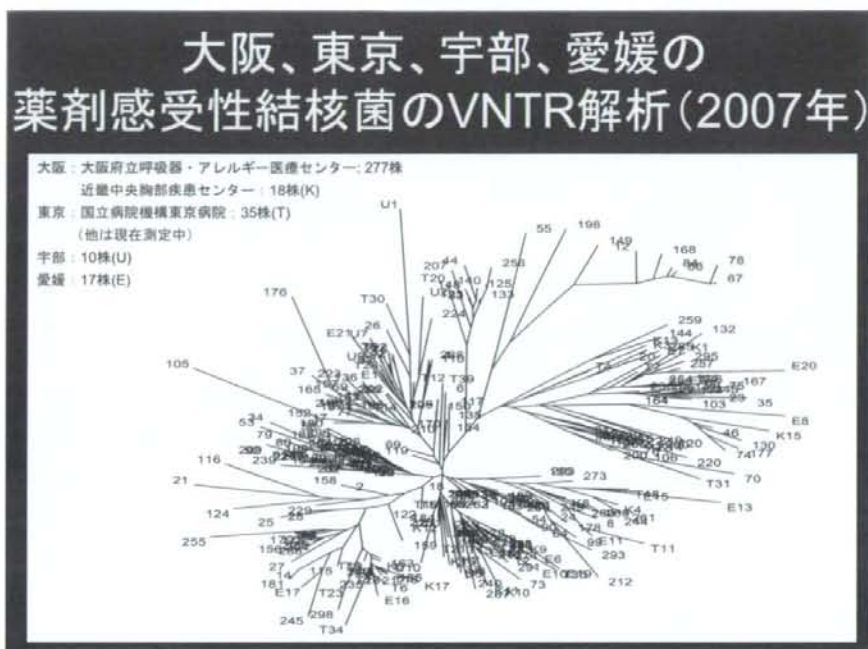


図 5

(様式1)

近畿中央胸部疾患センター臨床試験審査申請書

平成20年11月25日

近畿中央胸部疾患センター 院長 殿

申請者名： 岡田 全司
 所 属： 臨床研究センター
 職 名： 臨床研究センター長

近畿中央胸部疾患センター臨床試験審査委員会規定による審査を申請します。

1. 課題名 医療機関ネットワークを活用した結核菌サーベイランス確立のための薬剤感受性結核菌の分子医学的解析(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における)		受付番号	
2. 代表者名	所属	職名	院長
板谷 光則	近畿中央胸部疾患センター		

D. 考察

1. 大阪の薬剤感受性結核株は VNTR でクラスターを形成することが示され、感染力が強いことが示唆されたことにより、より多くの検体を全国の国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設より集める。
国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設の中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センターに追加して結核患者の多い施設（兵庫中央病院、京都南病院）や地域の異なる道北病院等、全国レベルで多数の国立病院機構病院施設に協力してもらい、また大阪府立呼吸器アレルギー医療センターから主たる研究協力をしてもらい、より多くの薬剤感受性結核菌（目標 1000 株）を多くの地域より集め、解析する。
2. 上記のサンプルに対して VNTR 解析のみでなく、RFLP 解析及びスポリゴタイピングの分子遺伝学的解析を行う。
3. 現在郵政省のゆうパックで薬剤感受性結核菌の発送が可能であるが、将来において、これがずっと使えるか等の発送方法について省庁レベルでの応援が必要である。
4. 国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク 54 施設に、薬剤感受性結核等について(1)自施設で行っているか(2)SRRL、ミロク等の検査会社に依頼しているか(3)結核菌体（薬剤感受性）を当近畿中央胸部疾患センターに送付可能か、等のアンケートを行う。

E. 結論

1. 結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク施設（中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター）で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイピングを行った。
2. 近畿中央胸部疾患センター110 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295 株、東京病院 100 株、山口宇部医療センター10 株、愛媛病院 21 株、合計 532 株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
3. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの薬剤感受性結核菌株 18 株、東京病院 35 株、山口宇部医療センター10 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター277 株の VNTR 解析を行った。デンドログラム解析を行い、クラスター形成は大阪株が多いことが示され、大阪株の感染力が示唆された。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray D.N, Dela Cruz E.C, Tan E.V, Abalos R.M, Burgos J.A, Saunderson P, Sakatani M. :Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis. Vaccine. (in press)
2. Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Sakatani M, Okada M. :The study of Novel Vaccination using Granulysin transgenic mice. Vaccine. (in press)
3. Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H.: Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. J.Infect. Dis. (in press).
4. Kobayashi K, Sugawara I, Okada M, Hussey G, Andersen P, Sadoff J.C. :Research and Development of

- vaccines against Tuberculosis. *Kekkaku*. 2008;83:635-640
5. Kannan-Hayashi Y, Okamura K, Hattori S, Uwamura M, Higuchi E, Terayama H, Moriyama M, Mukamoto M, Okada M, Ohsugi Y and Nakamura Y.: Neuritogenic Effects of T Cell-Derived IL-3 on Mouse Splenic Sympathetic Neurons In Vivo. *The Journal of Immunology*. 180: 4227-4234. 2008
 6. Okada M.: The Journal of Gene Medicine Japanese Society of Gene Therapy Young Investigator Award 2008., *J Gene Med*. 2008;10(12)
 7. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the discrepant *Mycobacterium tuberculosis* strains between any ordinary susceptibility testing and rpoB gene analysis by the line probe assay. *Kekkaku*. 83:577-583.2008
 8. Minamoto S, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Okada M, Sakatani M.: An adolescent case of pulmonary MAC infection, found 3 years later from bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome. *Kekkaku*. 2008;83(8):585-90.
 9. 岡田全司, 喜多洋子, 金丸典子, 橋元里実, 西田泰子, 仲谷均, 高尾京子, 岸上知恵.: 感染症に対するワクチン開発とその免疫理論. *臨床免疫・アレルギー科*. 50(5):533-542.2008.
 10. 岡田全司.: 特異抗原をターゲットとした Immunotherapy. *日本臨床免疫学会会誌*. 31(5):356-368.2008.
 11. 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岩本朋忠, 富田元久, 岡田全司, 坂谷光則: 遺伝子を用いた抗酸菌鑑別同定試薬 INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2 の有用性の検討. *結核*. 84(1):15-21.2009
 12. 岡田全司, 喜多洋子, 金丸典子, 橋元里実, 西田泰子, 仲谷均, 高尾京子, 岸上知恵: 【結核対策の現状を考える】 新しい結核ワクチンの開発. *呼吸と循環*. 56(7): 685-695. 2008
- (2) 学会発表
1. 藤山理世, 田中賀子, 榎林成之, 樋口純子, 渋谷雄平, 青山博, 白井千香, 片上祐子, 千原三枝子, 吉岡伸子, 伴貞彦, 河上靖登, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 接触度を用いた、結核接触者健康診断時に行った QFT-2G 検査の有用性の検討(会議録). *日本公衆衛生学会総会抄録* 67 回. 582.2008
 2. 岡田全司, 喜多洋子, 金丸典子, 橋元里実, 野村達次.: リコンビナントグラニューリシン、グラニューリシン DNA によるマウス及び SCID-PBL/hu マウスにおけるキラーT 細胞の活性と抗腫瘍効果(会議録). *日本癌学会総会記事* 67 回 . 444-445. 2008
 3. 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 富田元久, 坂谷光則.: 院内服薬用飲料水汚染に起因する *Mycobacterium chelonae* 感染の疑似アウトブレイク(会議録). *結核*. 83(9):658. 2008
 4. 竹原由紀子, 三室由紀子, 西尾郁子, 宅見久子, 山形久美子, 伴貞彦, 田中賀子, 藤山理世, 河上靖登, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 若年多国籍集団における、QFT 検査を併用した、接触者健康診断の 1 事例(会議録). *結核*. 83(9): 65. 2008
 5. 田中賀子, 藤山理世, 樋口純子, 河上靖登, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 結核菌の遺伝子型別解析を行い、QFT 検査も併用した教育機関での接触者健康診断の 1 事例(会議録). *結核*. 83(9): 65. 2008
 6. 藤山理世, 田中賀子, 樋口純子, 河上靖登, 白井千香, 千原美枝子, 青山博, 片上祐子, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 神戸市で QFT 検査を併用した結核患者家族の接触者健康診断事例について(会議録). *結核*. 83(9): 658. 2008
 7. 露口一成, 吉田志緒美, 鈴木克洋, 岡田全司, 井上康, 林清二, 坂谷光則: 透析を要する腎不全に合併した多剤耐性結核症例の検討(会議録). *結核*. 83(9): 657. 2008
 8. 岡田全司.: ワクチン研究の現在と将来 新しい結核 DNA ワクチン(会議録). *結核*. 83(9): 636-637. 2008
 9. 喜多洋子, 金丸典子, 橋元里実, 西田泰子, 仲谷均, 高尾京子, 栖原里佳, 岸上知恵, 吉田栄人, 中島俊洋, 坂谷光則, 金田安史, Tan E.V., Dera Cruz D.L.C., 岡田全司.: ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた新しい結核ワクチン開発 HSP 65 DNA+IL-12 DNA ワクチン(会議録). *日本呼吸器学会雑誌*. 46: 239. 2008
 10. 藤山理世, 田中賀子, 河上靖登, 白井千香, 青山博, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司,

坂谷光則: 神戸市での QFT を併用した特別養護老人ホームでの結核接触者健康診断 3 事例について(会議録). 結核. 83(4): 401-402. 2008

11. 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露ロ一成, 岡田全司, 富田元久, 坂谷光則, 岩本朋忠: Line Probe Assay を用いた抗酸菌同定キットの有用性の検討(2)(会議録). 結核. 83(4): 401. 2008
12. 岡田全司, 喜多洋子, 金丸典子, 井上義一, 坂谷光則. 新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65+IL-12 DNA) の開発. 日本結核病学会. 4月24・25日
13. 喜多洋子・金丸典子・井上義一・坂谷光則・岡田全司. ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しい治療ワクチン開発: HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン. 日本結核病学会. 4月24・25日
14. 岡田全司, 喜多洋子, 金丸典子, 橋元里実, 西田泰子, 仲谷均, 高尾京子, 橋原里佳, 岸上知恵, 井上義一, 吉田栄人, 中島俊洋, 坂谷光則. 結核に対する新しいワクチン (Hsp65+IL-12 DNA) の効果と CD8 陽性 T 細胞の重要性. 日本呼吸器学会. 6月15~17日
15. 岡田全司. 結核におけるサイトカインの関与. 日本臨床免疫学会イブニングセミナー. 10月17日
16. 岡田全司. 特異抗原をターゲットとした Immunotherapy. 日本臨床免疫学会シンポジウム. 10月17日
17. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Kishigami Chie, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima. Activation of CD8 positive T-cells by a novel vaccine (HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey and mice. 日本免疫学会 (12月1~3日)
18. HAYASHIDA Daisuke, TAKII Takemasa, ITO Tsukasa, OKADA Masaji, ONOZAKI Kikuo.: ポリオウイルスベクターを用いた新規結核ワクチンの開発/ Expression of Mycobacterium tuberculosis antigens in poliovirus vector: 日本免疫学会 (12月1~3日)
19. Masaji Okada, ¹Yoko Kita, ¹Noriko Kanamaru, ¹Satomi Hashimoto, ¹Yasuko Nishida, ¹Hitoshi Nakatani, ¹Kyoko Takao, ¹Ritsuko Asai, ¹Rika Suhara, ¹Chie Kishigami, ¹Yoshikazu Inoue, ²Toshihiro Nakajima, ²Tetsuji Nagasawa, ³Yasuhumi Kaneda, ⁴Shigeto Yoshida, ⁵Makoto Matsumoto, ⁶Robert Gelber, ⁶Esterlina V.Tan, ⁶E.C.Dela Cruz, ⁷David McMurray, ¹Mitsunori Sakatani.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. TBV (TB vaccines for the world, TBV 2008) . 4/19~21 (Atlanta, USA)
20. Masaji Okada.: A novel PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC vaccine (HVJ-envelope/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model. ICWO. 9/23~25. 6th ICWO (Italia, Milan)
21. Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Sakatani M, Okada M.: The study of Novel Vaccination using Granulysin transgenic mice. ICWO. 9/23~25. 6th ICWO (Italia, Milan)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (出願中)

岡田全司, 高森靖, 安井正文 「感染症治療剤 15K granulysin」特許 4149713号 2008年

岡田全司, 大杉義征 「移植免疫制御剤」 2005年

岡田全司, 吉田栄人, 松本真 「抗酸菌症ワクチン baculo virus/Hsp65DNA」 2005年

岡田全司, 吉田栄人, 金田安史, 松本真 「結核ワクチン HVJ-liposome/Hsp65DNA+IL-12DNA」 2005年

岡田全司, 高森靖, 小川一行, 永田欽也 「感染症治療剤 15K granulysin」 WO 03/070268 A12002年

薬剤感受性結核菌の分子疫学解析

研究協力者:

松本智成 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部 部長

研究要旨

295 株中 48 株がクラスターを形成しておりクラスター形成率は、16.3%であった。2 株からなるクラスターは 9 組、3 株からなるクラスターは 3 組、4 株からなるクラスターは 2 組、5 株からなるクラスターは 1 組、8 株からなるクラスターは 1 組であった。おのおのの居住地等の接点はなかった。

A. 研究目的

1. 日本において結核は減少しているが、世界的に見ると再び増加してきていて日本でも再び増加する可能性がある。それは合衆国において 1980 年代なからばから 1990 年代初頭にみられた下記の結核の再流行時の状況と現在の日本の状況が似ているからである。
 1. 結核コントロールの主要機関への投資の減少。
 2. HIV/AIDS の流行
 3. 結核蔓延地から合衆国への移民の増加
 4. ホームレスシェルターや老人ホーム等での集団感染
 5. 多剤耐性結核の出現したがって、上記不安材料に対して結核の蔓延を防ぐためには、分子疫学解析を行い結核の感染経路を解明し、その結果に基づき効率のよい結核感染対策を行わなければならない。
2. 上記目的を遂行するために国立病院機構呼吸器ネットワークを利用し入手した薬剤感受性結核菌株にて分子疫学タイプング行ない全国規模の結核分子疫学解析を行う。

B. 研究方法

Supply 等が提唱した 15 optimized MIRU-VNTR 法を用いて薬剤感受性結核菌の DNA の VNTR 解析を行った。

C. 研究結果

2007 年 1 月から 12 月まで大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター受診結核菌培養陽性患者 299 名から得られた結核菌株 295 株に対して、Supply 等が提唱した 15 optimized MIRU-VNTR を行った(98.7%)。295 名中 48 名がクラスターを形成しておりクラスター形成率は、16.3%であった。2 名からなるクラスターは 9 組、3 名からなるクラスターは 3 組、4 名からなるクラスターは 2 組、5 名からなるクラスターは 1 組、8 名からなるクラスターは 1 組であった。おのおのの居住地等の接点はなかった。

D. 考察

1. 引き続き大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターを含めた大阪地区の分子疫学解析をすすめ経年的な特徴を得るとともに、国立病院機構呼吸器ネットワークを利用した薬剤感受性菌株について解析を進めることにより日本国内の結核菌の分子疫学的特長を見出すとともに外来性結核菌進入を早期に検出するための基礎作りを行う。
2. 日本において結核は減少しているが、世界的に見ると増加してきていて日本でも再び増加する可能性がある。それは合衆国において 1980 年代なからばから 1990 年代初頭にみられた結核の再流行時と現在の日本の状況が似ているからである。

- 結核コントロールの主要機関への投資の減少。
 - HIV/AIDS の流行
 - 結核蔓延地から合衆国への移民の増加
 - ホームレスシェルターや老人ホーム等での集団感染
 - 多剤耐性結核の出現
3. したがって、上記不安材料に対して結核の蔓延を防ぐためには、分子疫学解析を行い結核の感染を解明し、その結果に基づき効率のよい結核感染対策を行わなければならない。そのためにも結核菌分子疫学解析は有用である。これらの状況から考えると結核は再び増加する可能性があり、国外からの流入を含めた結核感染経路解明ならびに感染拡大防止の新しい手法が求められる。その手法の候補の一つが以下に述べる結核菌分子疫学解析である。

E. 結論

295 株中 48 株がクラスターを形成しておりクラスター形成率は、16.3%であった。2 株からなるクラスターは 9 組、3 株からなるクラスターは 3 組、4 株からなるクラスターは 2 組、5 株からなるクラスターは 1 組、8 株からなるクラスターは 1 組であった。おのおのの居住地等の接点はなかった。

研究発表

- 1 Ano H, Matsumoto T, Suetake T, Nagai T, Tamura Y, Takamatsu I, Iwasaki T, Matsuoka H, Sasada S, Tetsumoto S, Tsuyuguchi I, Kusunoki Y, Takashima T Relationship between the isoniazid-resistant mutation katGS315T and the prevalence of MDR-/XDR-TB in Osaka, Japan Int J Tuberc Lung Dis 2008 12(11):1300-5.
- 2 Ano H, Matsumoto T, Nagai T, Tamura Y, Yoshida H, Kawahara K, Takamatsu I, Tsuyuguchi I, Takashima T. [Resistance-conferring mutations of Mycobacterium tuberculosis strains with low level resistance to isoniazid] Kekkaku. 2006 Dec;81(12):709-13.
- 3 Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I. Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. N. Engl. J. Med. 2006 Aug 17;355(7):740-1
- 4 Takashima T, Danno K, Tamura Y, Nagai T, Matsumoto T, Han Y, Ano H, Yoshida H, Kawahara K, Tsuyuguchi I. [Treatment outcome of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis during pregnancy] Kekkaku. 2006 Jun;81(6):413-8.
- 5 Ano H, Matsumoto T, Yoshida H, Nagai M, Tamura Y, Nishimori K, Kawahara K, Takashima T, Tsuyuguchi I. [Molecular epidemiology of tuberculosis by the use of IS6110 restriction fragment length polymorphism: a study from 2001 to 2003] Kekkaku. 2006 Apr;81(4):321-8.
- 6 Matsumoto T, Ano H, Nagai T, Danno K, Takashima T, Tsuyuguchi I. IS6110 DNA fingerprinting analysis of individually separated colonies of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2005 Jul;85(4):207-12. Epub 2005 Apr 21.
- 7 松本智成、院内感染：診断と治療の進歩 結核菌、内科学会雑誌第 97 巻第 11 号 Page63-71(2008.11)
- 8 松本智成、結核症の疫学解析ツール variable numbers of tandem repeats(VNTR)法について、呼吸器科 11 巻 1 号 Page86-90(2007.01)
- 9 松本智成、結核菌の分子疫学、結核 82 巻 12 号 Page 933-940 (2007.12)
- 10 松本智成、阿野裕美、結核分子疫学の新展開 VNTR の臨床応用とその成果、結核 81 巻 11 号 Page700-702(2006.11)
- 11 松本智成、【多剤耐性結核の現状と今後】 わが国における多剤耐性結核の現状と今後の予測 高度多剤耐性結核菌 (XDR-TB) の出現と対策、化学療法の領域 22 巻 11 号 Page1673-1680(2006.10)
- 12 松本智成、日本における抗 TNF- α 製剤による結核 多くの側面をもつ問題、臨床リウマチ 18 巻 1 号 Page24-35(2006.03)
- 13 松本智成、結核菌の分子疫学、呼吸 25 巻 5 号 Page496-507(2006.05)
- 14 松本智成、結核の外来性再感染 結核菌分子疫学解析法を用いた大阪における外来性再感染の考察、結核 81 巻 2 号 Page87-91(2006.02)

リスク集団への効果的な対策のあり方

研究分担者： 下内 昭
大阪市保健所

研究要旨

大阪市西成区あいりん地域における早期発見の努力の結果として、あいりん健診受診者数は2007年と比べて、2008年受診者総数は10%増加し、特別清掃事業登録者の受診も定着した。特にサポーターハウス、マンション・アパートからの受診者割合が16.6%から20.7%に増加したのは、2008年4月からあいりん地域在住の生活保護受給者に対してケースワーカーがリーフレットを配布してあいりん健診受診勧奨をしている効果であると考えられる。大阪社会医療センターにおける健診も有効であった。今後さらにあいりん地域での健診機会を増やすべきである。また、あいりん地域の患者の治療支援の改善として、対象者の82.4%がDOTSを実施し、基本指針の目標を達成し、結果として、2008年はあいりん地域で発見された結核患者は184名で前年より6.1%減少し、1998年の580名と比べると10年間で68%減少した。在留外国人については、言葉の問題と治療中に帰国するケースが多く、各国語のリーフレット利用と母国の医療機関との連携が課題である。VNTR分析によって感染源・感染経路の解明が可能であるため、今後さらに通常の聞き取り調査の強化と合わせて、全例に実施すべきである。

A. 研究目的

1. 背景

2007年大阪市の結核患者に関する統計資料によると、全結核患者のうち、ホームレスの占める割合が11.5%、西成区在住患者が14.5%、また前記二者の一部の再掲であるが、あいりん地域に居住する患者が14%である。あるいは西成区在住患者とホームレス患者が全体の26%を占める。さらに健診による患者発見率は過去数年に亘って1%以上である。その他、患者全体に占める割合は小さいが、在留外国人、病院勤務看護師の罹患率が高く、対策を強化、維持する必要がある。従って、都市部における高い罹患率を抑えるためには、これらのハイリスク集団への効果的対策を模索し強化する必要がある。あいりん地域の人口は30,000人と推計されており、2008年でも人口10万対では罹患率が600を超える状況である。

2. 目的

大阪市・大阪府・関西近隣都市および名古屋

市における
(1)リスク集団特にホームレス、あいりん地域を生活拠点とする者、在留外国人等の結核患者の早期発見および治療支援を効果的に実施する方法を検討する。

(2)VNTRによる感染経路の分子疫学的解析および接触者健診での利用について検討する。

B. 研究方法

研究方法

(1)大阪市あいりん地域における早期発見・患者支援の効果

あいりん地域住民、およびホームレスに対して結核健診受診勧奨を行い、CR車による健診（あいりん健診）および社会福祉法人大阪社会医療センターでの健診を受け、要精密検査者も、もれなく、医療機関で検査・治療が受けられるようにした。

さらに種々の方法により、治療中断を減少させるよう治療支援を行った。DOTSの種類・方法には、以下の3種類があるが基本的に毎日直接対面服薬確認である。(i)拠点型：大阪社会医療センターにおいて月曜日から金曜日まで看護師が服薬を確認する。また、土・日・祝日については、残薬・空殻で服薬を確認する。(ii)訪問型：服薬支援者が、DOTS患者の指定する場所に訪問し、服薬を確認する。また、対面して服薬を確認できなかった場合については、残薬・空殻で服薬を確認する。(iii)自立支援型：サポーターハウス（支援スタッフが常駐する宿泊所）に居住させ、サポーターハウスの服

薬支援者が、対面して服薬を確認する。休日などで確認できなかった日は、空袋で服薬を確認する。また、各人に適した自立目標を設定し、日常生活指導や職業訓練などを行い、自立した生活ができるよう援助する。

さらに、研究協力者が高齢者特別清掃事業登録者（以後特掃従事者）に対して健康教育を行って結核健診受診勧奨を行い、結核を発病した際には患者支援を行った。

(2)大阪府在留外国人結核の動向

2007年-2008年患者登録記録から姓名で外国人と考えられる者について、来日時期を確認し、外国生まれの者だけを対象とし、種々の特性について調査した。

(3)名古屋市のホームレス外国人結核の動向

2001年-2006年の結核発生動向調査の結果を分析した。また、外国人については2005年～2007年の状況を一部追加した。

(4)大阪府の日雇い土木作業事業所における集団感染

日雇い土木作業事業所における集団感染事例でVNTR分析を行った。

(5)大阪府、大阪市、神戸市、名古屋市における結核感染の分子疫学分析

(i)大阪府においては2003年～2008年4月に泉佐野保健所地域分子疫学対象株となった結核菌188株、2007年4月～2007年12月までに大阪府内の各保健所から公衛研に搬入された結核菌163株の計351株を分析した。JATA-12VNTR型別によって実施し、JATA-12VNTR型が完全に一致したクラスターを同一遺伝子型クラスター（以下、クラスター）とした。

(ii)大阪府および神戸市で分離された結核菌については、Supply's 15、JATA12-VNTR法および超可変4領域（計23領域）で解析し、全23領域が完全一致するクラスターを検出した。

(iii)神戸市では2002年より、結核菌バンク事業の一環として収集した市内新規登録結核患者からの分離株909株を用いた。現在の世界標準15領域に高度変異領域4領域を加えた19領域のVNTR解析から、VNTRプロファイルの完全に一致した患者由来株をクラスターとして、最近の感染の指標とした。また、同一VNTRプロファイルに属する菌株数をクラスターサイズとし、単一クローン株による感染拡大の大きさの指標とした。

(iv)名古屋市ではJATA(12)で分析した。(v)大阪府呼吸器・アレルギー医療センターでは2007年に得られた薬剤感受性結核菌526株と

多剤耐性菌207株が一致する株があるか否かを15 optimized-MIRU VNTRにて解析した。

（倫理面の配慮）大阪市の結核患者の資料と結核菌DNA分析結果を照合して、結核患者の疫学調査を実施することに関して、厚生労働省に問い合わせたところ、法律による地域保健事業の一環であるという判断により、疫学研究に必要な倫理指針の適用は不要であり、従って、患者からの結核菌DNA分析のための患者同意も不要であるという回答を得た。さらに、保健所の行政資料を利用するにあたっては、大阪市の個人情報保護条例に照らし合わせて検討する。また、実際に結核菌DNA分析を発表する段階で各研究所でも倫理審査委員会を設置し、倫理上の問題がないことを確認する方針である。

C. 結果

1. 大阪市あいりん地域における早期発見・患者支援の効果

(1)あいりん健診

従来からの定例の月3回、あいりん総合センターの前で実施している「あいりん健診」に加えて、3年前から年末年始の臨時宿泊施設利用者全員および昨年か特掃従事者は登録更新および新規登録時に全員が1年以内に胸部X線検査を受けていることが条件になった。上記3種類の健診をすべて含めると、2008年1-12月の健診受診者総数はのべ4633名であり、2007年より1割以上増加した。2008年受診者は年齢別では55-64歳群が最も多い。居住場所別では、シェルター（緊急夜間避難所、1000床）利用者が最も多く(37.2%)、次いで、路上・公園・青カン（テント生活）(18.7%)であり、両者を合わせると半数を超える。すなわち、あいりん健診受診者の半数以上はホームレスである。さらに、簡易宿泊所利用者も働きがなくなれば、すぐに出なければならぬ野宿生活者予備軍であり、広い定義でホームレスである。2007年、2008年とも結核患者発見率は1%以上であった。

(2)大阪社会医療センターにおける健診

2006年10月～2007年11月に1,517人が大阪社会医療センター附属病院内科・外科外来受診をし、過去1年以上胸部X線未検者で同意を得た者1,221人（同意率80.5%）であった。内訳は男性1,169人、女性52人であった。診断結果は、所見なし794人(65.0%)、肺結核14人(1.1%)、肺結核疑い32人(2.6%)、陳旧性肺

結核 156 人(12.8%)、他疾患 224 人(18.3%)であった。肺結核確定例 14 人(1.1%)は、結核病院へ入院した。肺結核疑い 32 例は、保健所あいらん分室に紹介し、その結果、結核入院治療 17 人(全検診者の 1.4%)、結核通院治療 1 人(全検診者の 0.1%)、要観察 4 人、治療不要 10 人であった。なお分室に紹介した者のうち、その行程で行方不明者が 1 例あった。活動性結核症例計 31 人(当院 14 人・分室 17 人)の年齢中央値 59 歳(44 - 70)、男性 100%、受診の遅れは中央値 17.5 日(1-120)だった。病状は、主訴に呼吸器症状を有した者は 25 人(80.6%)であった。結核治療歴を確認できた者は 8 人(25.8%)であった。画像所見で有空洞は 14 人(45.2%)、病変の拡がり両側にまたがる者は 19 人(61.3%)で、2 以上が 25 人(80.6%)、塗抹陽性者 15 人(48.4%)、G4 以上の者 12 人(陽性者の 80%)であった。

患者背景は、当院初診患者 16 人、再診患者 16 人であった。保険未加入者は 30 人(96.8%)であった。当院へ診療依頼書を発行したのは、西成労働福祉センターと大阪市更生相談所合わせて 29 人、ドヤ・シェルター・野宿生活者、つまり不定住者は 26 人(83.9%)であった。

(3) 大阪市内におけるホームレス結核患者の集団施設利用

対象者 69 人のうち、情報が不十分であった 10 人を除外し、59 人について解析した。年齢の中央値は 58 歳(35-75 歳)であった。あいらん地域居住歴の中央値は 15 年であった。診断時の症状で、最も頻度が高かったのは咳(70%)、つづいて倦怠感(53%)、痰(49%)であった。診断時に塗抹陽性の者は 49%であった。診断までの経緯が救急搬送であった者は 34%、診断前夜にシェルターに宿泊していた者は 19%であった。特掃登録者は 17%であった。過去 2 年間の利用施設のうち、最も割合が高かったのはパチンコ(15%)、ついで映画館(14%)であった。

感染リスク高(発見時に塗抹陽性、かつ咳症状を有した者)群と低(他者への感染リスク高以外の者)群において有意差を認める項目はなかった。しかし、感染リスク高群のうち、約 20%が診断日前夜にシェルターに宿泊していた。

診断日前夜、シェルターに宿泊していた者はしていない者に比べて、特掃登録(P=0.01)、映画館(P=0.03)利用の割合が有意に高かった。

(4) 大阪市のあいらん・ホームレス患者支援

2007 年新規登録で、あいらん地域で発見された結核患者は 196 名で、入院中死亡と転出を除けば 136 名、82.4%が DOTS を実施し、結核対策基本指針(2001-2010 年)の目標を達成した。院内 DOTS 終了者が多いのは、ホームレス等で体力が回復するのに時間がかかる場合や居宅がなく外来治療が困難な場合である。自立支援型 DOTS は新たに 2 年前に開始された制度で、高齢ではなく、働く意欲がある場合に短期間サポート・ハウスに滞在して、直接服薬確認を行い、職場復帰のための訓練を行う目的で開始された。今までの実施人数は 11 名で、拠点型(13)、訪問型(11)に劣らない実績である。従来、若年で早期に職場復帰を希望する者に対する対応が不十分で自己退院の一因ともなっていたため、自立支援型 DOTS が活用されることにより、多様な患者の要望に応え、中断がさらに減少させることができると思われる。2008 年はあいらん地域で発見された結核患者は 184 名で前年より 6.1%減少し、全体の減少率 4.0% (1399 名から 1343 名へ減少)よりは大きかった。1998 年の 580 名と比べると 10 年間で 68%減少した。

2. 大阪市の在留外国人結核

2007-2008 年に登録された在留外国人(外国生まれ)結核患者は 64 名(市登録者全体の 2.1%)であり、年齢別では 20 代が実数(30 名)でも全体に占める割合(18.7%)でも最も高かった。国籍は中国、韓国が最も多く両国で半数を超える。職業は学生(高校、大学、専門学校、日本語学校)が最も多く(26.6%)、続いて常勤者(25.0%)であった。保険は大半が「国保一般・家族」、「被用者保険本人・家族」に加入していた。日本語会話能力は滞在年数が経つに連れて高まるが、最初の 6 ヶ月はほとんどの者が理解できない。来日後 5 年以内発病割合は 72.1%で、全国の 53.4%より高い。2 年以内発病が 50.8%であり、さらにその内訳は、6 ヶ月未満 12.5%、6 ヶ月以上 1 年未満 10.9%と、来日直後に発病する者が多い。発見方法は医療機関受診 67.2%が最も多く、次に定期健診・個別健診 29.7%であった。感受性検査では 42 名中、多剤耐性(HR 耐性)2 名(4.8%)であり、国籍は中国と韓国であった。2007 年登録患者の治療結果は治癒 4 名(21.1%)、治療完了(36%)、死亡(結核外)1 名、5.3%、中断 2 名(10.5%)、転出 5 名(26.3%)であった。結核菌の疫学遺伝子分析として、11 例の VNTR 分析で、大阪市の他の患者との一

致例はなかった。

3.名古屋市のホームレスおよび外国人結核

名古屋市全体の罹患者は減ってきているが、ホームレスは人数が減少傾向であり、外国人は一定の傾向が見られない。罹患率は、ホームレスは10万人あたり約3000と高率であり、増加傾向であった。外国人は2005年までは減少傾向であった。国別に罹患率をみるとインドネシア、インド、ベトナム、フィリピンの順に高かった。外国人の平均は名古屋市の平均より高かった。性別では外国人で女性の占める割合が高かった。ホームレスは女性が少なかった。年齢分布は、ホームレスは50歳代60歳代が多く約7割を占めていた。外国人は40歳未満が7割と若い世代が多かった。その他は60歳以上で6割であった。年齢階級別にホームレス、外国人の占める割合をみると30歳未満と30歳代では外国人の占める割合は10%以上であった。40歳代ではホームレス、外国人の合計が10%以上であった。50歳代60歳代ではホームレスが1割以上占めていた。職業をみるとホームレスは臨時雇い・日雇いが多くみられた。外国人では常用勤労者が25%と最も多かった。また、高校生以上の学生が1割をしめるという特徴があった。患者発見方法は、いずれも80%以上は医療機関で発見されていた。ホームレスはその他の集団健診やその他で発見されている割合が高く、外国人は学校定期健診と家族定期外健診の割合が高かった。発見時の症状の有無はホームレスに症状のある割合が多かった。発病から初診までの期間はホームレス、外国人、その他の順で時間がかかっていた。初診から診断までの期間はホームレスが1ヶ月未満の割合がもっとも高かった。合併症はホームレスに糖尿病の割合が高く、肝障害も高かった。学会分類の拡がり、性状はホームレスに拡がり大きく、空洞を持つ割合が高かった。総合患者分類はホームレスに喀痰塗抹陽性の割合が高く、再治療も高かった。薬剤感受性検査は不明が多かった。なお、ホームレスに耐性のある割合が高かった。化学療法はホームレス、外国人ではINH・RFLP・PZAを含む4剤の割合が高かった。治療結果はホームレスは中断および治療失敗の割合が高く(16.5%)。外国人も脱落・中断が比較的(8.9%)が高かった。登録除外理由をみるとホームレスに死亡、転出、その他の理由の割合が高かった。外国人の除外の理由をみると(観察不要18(32%)、帰国13(24%)、転出12(22%)、追跡不能(7, 13%)、死亡5, 9%)帰国や追

跡不能の割合が高かった。

4.大阪府の日雇い土木作業事業所における集団感染

初発患者は日雇い土木作業事業所に勤務する従業員2人(A:43歳男性、B:47歳男性)であった。Aは1996年12月末より発熱、咳の症状が出現し、1997年3月末に医療機関を受診したところ肺結核と診断された。Bは1997年1月より咳、痰の症状が出現し、1997年4月に医療機関を受診したところ、肺結核と診断された。2人はいずれも独身で、会社の寮で生活しており、寮から作業現場までは事業所のワゴン車で往復していた。作業内容は道路工事などで現場は主に屋外であった。2人の濃厚接触者を同じ寮で生活した者、または事務所から作業現場まで車に同乗した者を特定し、健診を実施した。対象者は事業所同僚35名、関連会社従業員21名の計56名であり、その中から2007年5月から2008年10月にかけて肺結核発病者5名(D、E、F、G、H)、結核感染者1名(C)の発病が確認された。結核発病者5名のうち、結核菌が検出された患者3名(D、G、H)にVNTR法による遺伝子比較解析を行ったところ、初発患者2名と同一株であることが判明した。

5.大阪府、大阪市、神戸市、名古屋市における結核感染の分子疫学分析

(1)大阪府

JATA-12VNTR型別により、対象結核菌351株は41個の同一遺伝子型クラスターを形成した。クラスターを形成した菌株の合計は158株(45.0%)であった。対象株中、ホームレス・日雇労働者・飯場関係者(日雇い関連者)由来株は9株あり、そのうち6株(66.7%)がいずれかのクラスターに属していた。クラスターを形成した株の患者年齢は、70歳以上の高齢者が最も多い(株、クラスター形成株の22.2%)が、高齢者全体の27.7%であり、高齢者の結核発症は最近の感染でなく再燃性が多いことが示唆された。60歳代も70歳代以上と同様の傾向があった。しかし、壮年・若年層では各年代患者に占めるクラスター形成株の割合が高く、大阪府内で最近感染を受けて発症している割合が高いと考えられた。各クラスターの患者年齢分布では、同じ年代あるいは隣接した年代の患者で形成されたクラスターは、12個(29.3%)

で、他のクラスターは20歳以上離れた年代の患者により形成されていた。また、同一年代患者を複数含むクラスターは17個(41.5%)しかなく、同一年代間よりも異なる年代間で結核感染がおこる頻度の方が高いと考えられた。また、高齢の親から子への結核感染が壮年・若年層への感染を広げる1ルートになっていることが示された。同様に老人施設で高齢患者から施設職員に感染した事例があった。

同じ住居地域内の株でクラスターを形成していたのは21個で、隣接する地域内の株を含む3クラスターを加えると、全体の58.5%が住居地近辺で感染したと考えられるクラスターであった。同一住居地域患者を複数含むクラスターは34個(82.9%)であり、患者住居地域内で結核感染がおこる頻度が非常に高いと考えられた。

(2)大阪市と神戸市

大阪市内分離菌株(2001年一般患者由来株:253株、2002-2004年ホームレス患者由来株:284株)、および神戸市内分離菌株(2002-2004年一般患者由来株:235株)の解析結果である。両地域で共通して見られた全23領域が完全一致するクラスターは9種類あり、クラスターサイズは3から13であった。いずれのクラスターも大阪市一般患者、大阪市ホームレス患者、神戸市一般患者で形成されており、何らかの感染経路が存在するものと考えられ、それぞれの地域での患者情報の交換も含めた調査が必要と考える。

(3)神戸市

供試株909株のうち、クラスターサイズ5以上を示した14VNTR遺伝子型について、クラスター形成株の年代別分布をまとめた。単一クローンによる感染の広まりは、複数世代にわたっており、かつ、高年齢層では出現菌株数はほとんどの場合、単発(1株)であるのに対して、中年・若年層では、複数株からなるクラスターを形成していることが分かった。高齢者の感染プールとしての大きさ(全体の約3割を占める)とクラスター形成株出現率の低さ(16.5%)から、これらの感染拡大は、高齢者での再燃が引き金になり、より若い年齢層で活発に感染拡大が起こったものと考えられる。

多次元尺度法でみた、世代別VNTRプロファイルの類似性から、年代の近いグループ間でVNTRプロファイルの多様性は類似する傾向が示された。特に高齢者層とその他の世代での

VNTRパターンの違いは顕著であり、蔓延している菌株が世代間で異なることを示唆している。北京型株の遺伝系統別出現頻度を世代別に検討したところ、modern typeに属する北京株が若年層で有意に上昇していることが分かった。一方、高齢者集団では、最も出現頻度の高かったancient typeのST3に属する遺伝系統は、若年層では最もマイナーな存在比率であった。高齢者から分離された結核菌の遺伝系統別集団構造は若年者の集団構造と大きくことなっていた。このことは、過去の結核高蔓延時代に活発に感染拡大した結核菌と現在感染拡大しているものはその遺伝系統が異なることを示唆しているものと考えられる。クラスターサイズ5以上を示した14VNTR遺伝子型について、居住区別のクラスター形成株の分布をまとめた。クラスター形成株が単一の区に集中した長田区の2例を除いて、クラスター形成株は複数の区にまたがって出現していることが分かる。また、その分布は、近接した地域に集中する傾向がみられる。多次元尺度法を用いた、VNTRパターンの多様性からの結果も同様の傾向を示している、すなわち、近接する、須磨区、垂水区、西区、兵庫区で類似性が高い結果となった。また、各区別のクラスター形成株出現頻度では、兵庫区(41.7%)、長田区(38.4%)、中央区(37.5%)の3区で、全体での31.8%に比べて高いクラスター形成率が確認された。

(4)名古屋市における住所不定者(ホームレス)

ホームレスの集団における68株を、RFLP法、MIRU(12)+ETR(4)、JATA(12)、JATA(12)+HV4の測定を行った結果、MIRU(12)+ETR(4)法がもっとも高いクラスター構成率を示し、RFLP法とJATA(12)法がほぼ同じ値を示した。JATA(12)法に高分離能を持つHV4を加えると最も低い値を示した。このことから、JATA(12)法は、RFLP法とほぼ同等の識別能を持ち、さらにHV4を加えることによってRFLP法よりも高い識別能を持つと思われる。

(5)大阪の超多剤耐性株のVNTR解析

VNTR解析にて同一クラスターと判断したXDR-TB24株はすべて同じ部位に同一変異様式を有していた。また15optimized-MIRUVNTR解析にて薬剤感受性株526株とMDR-/XDR-TB207株は全く一致しなかった。

D. 考察

1. あいりん地域の早期患者発見と患者の治療支援

あいりん地域における早期発見の努力として、あいりん健診受診者数は2007年と比べて、2008年受診者総数は10%増加した。特掃登録者の受診の定着も一因だが、特にサポーターハウス、マンション・アパートからの受診者割合が16.6%から20.7%に増加したのは、2008年4月からあいりん地域在住の生活保護受給者に対してケースワーカーがリーフレットを配布してあいりん健診受診勧奨をしている効果であると考えられる。

次にあいりん地域の患者の治療支援改善の評価については、対象者の82.4%がDOTSを実施し、基本指針の目標を達成し、結果として、2008年はあいりん地域で発見された結核患者は184名で前年より6.1%減少し、全体の減少率4.0%(1399名から1343名へ減少)よりは大きかった。1998年の580名と比べると10年間で68%減少した。

2. 大阪社会医療センターにおける健診

今回の結核健診の患者発見率は2.6%と高率だった。殆どの患者に共通する特徴は、男性・住所不定・保険未加入であった。これは、大阪市あいりん地域に高度経済成長期に多くの労働者が流入し、現在でも住人の殆どが男性であることを反映している。住所不定・保険未加入のため、今まで住民健診の機会が少なかったと考えられる。また雇用形態は日雇い・短期雇用が特徴的で、就職時健診・職場定期健診の機会が少なかったと考えられる。さらに保険未加入のため、体調不調を自覚しても、一般病院を受診出来なかったであろう。以上から、当院において初めて結核に罹患(又は既感染)していると指摘された者も多い。大阪社会医療センターは無料低額診療施設である。保険未加入者が受診する為には、“診察依頼書”を持参すると、医療を受けることが出来る。“診察依頼書”は大阪市厚生相談所・西成労働福祉センター・釜ヶ崎支援機構などで発行される。

結核患者のうち、半数は再診患者だった。再診患者でも、胸部X線検査を過去一年以上実施していなかった者から患者が発見された。さらに、結核患者のうち約1/5は呼吸器症状の訴えが無かった。また患者の約1/2は塗抹陽性で排菌しており、中等～大量排菌者が多かった。以上より、健診機会が無ければ医療提供者からの結核の精査の勧めもなく、受診が遅れた場合

には、感染の拡大につながるケースもあった可能性がある。結核に対する無関心もあり、患者側から胸部X線検査を希望することは期待できない。従って医療提供者から胸部X線検査の誘いかけをする必要性が明らかになった。高齢化・不況のため雇用されない非定住者が増えているのではないだろうか。そのような状況下において身体の異常を自覚した時、特に当院のような無料低額施設に医療保護を求めて来院することは想像に難くない。そのため受診の遅れは短かったと考えられる。また、患者の多くは喫煙者で慢性的に呼吸器症状を有している。その為結核発症による症状と区別がつかなかったとも考えられる。

3. 大阪市内におけるホームレス結核患者の集団施設利用

感染リスクが高い者のうち、約20%が診断日前夜にシェルターに宿泊していた。現在シェルター入所者に対して定期的な結核健診は行われていないため、シェルター入所者全員に対する健診実施が急務である。また、診断日前夜にシェルターに宿泊していた者の中に占める特掃登録者の割合が高かった。現在特掃の登録を希望する者は、登録前の1年間に少なくとも1回は結核健診を受診することとなっているが、2008年度には登録後1年以内の結核発病例が確認されている。したがって今後は、登録後における有症状受診勧奨を強化する必要がある。

4. 大阪市の在留外国人結核患者

来日後間もなく発病する者が多いため、学校、職場での来日直後健診を強化する必要がある。また、患者に対する健康教育を強化して、日本で治療を完了させるか、帰国する場合に母国の医療機関との連携を強化する必要がある。

5. 名古屋市のホームレスおよび外国人結核患者

ホームレスの患者数は減少傾向であるが、罹患率は増加傾向であり、死亡、脱落・中断の割合が高かった。外国人は学生の割合が高く、学校検診での発見の割合が高かった。治療結果では帰国や追跡不能の割合が高かった。ホームレス、外国人の結核対策としてDOTSをさらに推進し、そのために生活支援等も含めて安心して治療に努められる環境を整備していく必要がある。

6.大阪府の日雇い土木作業事業所における集団感染

日雇い土木事業所では入退職が頻繁であり、自動車や作業現場で多数の関連会社作業員と接触することから接触歴が非常に複雑である。従って患者発生が多くなおかつ接触歴が複雑な日雇い土木事業所では、疫学的な分析において VNTR 法が極めて有用であると考えられた。一方、VNTR 法により菌が同一株と判明しても接触状況が明らかではない場合も少なくない。接触状況が不明であれば感染経路の特定は困難である。すなわち、疫学的分析のためにはすべてを VNTR 法に頼るのではなく、患者の居住歴、職業歴、生活歴をよく聞き取るという公衆衛生活動における基本的な作業が重要であると考えられる。

7.大阪府、大阪市、神戸市、名古屋市における結核感染の分子疫学分析

大阪府内では異なる年代の患者間で、住居地域内で結核感染がおこる頻度が高いことが示唆された。また、日雇い関連者の株数が少ないこと、被検株のうち日雇い関連者かそれ以外の住民かの情報がない株が多かったことから、正確な考察はできないが、日雇い関連者はその他の住民より結核感染に関与する割合が高い可能性がある。大阪府内では、全国に比べて高齢結核患者の比率が低いとはいえ、50%以上は高齢患者である。壮年・若年層の結核を増加させないためには、高齢患者からの感染を防止する必要がある。

神戸市では、世代別の感染連鎖の傾向から、高齢者の再燃による結核菌の一部が世代を超えて感染し、中年～若年世代において活発に感染拡大が引き起こされているという感染様式が示唆された。また、北京型株のうち、現在世界的に蔓延傾向にある modern type が若年層で高頻度に分離されており、この遺伝系統による今後の感染拡大が危惧される。居住区別のクラスター形成株の分布から、感染伝播は複数の区にまたがって起こっていることが分かった。また、その分布は、近接した地域に集中する傾向がみられる。

大阪市一般患者、大阪市ホームレス患者、神戸市一般患者で形成されており、広域的に何らかの感染経路が存在するものと考えられ、それぞれの地域での患者情報の交換も含めた調査が必要と考えられる。

大阪での市中感染していると思われる結核菌株は、すべて同じ部位に同一変異様式を有していたことより、同一の結核菌株から感染により広まっていった可能性が高くなった。入院歴のない primary MDR-TB の患者がこの結核菌株に含まれていることより、大阪における多剤耐性結核の一部は市中感染により感染拡大していることが明らかになった。各々の MDR-/XDR-TB は薬剤感受性結核菌から治療の失敗により各々作られるのではなく、MDR-/XDR-TB は感染によって広がっている可能性が高い。

E. 結論

1.大阪市あいりん地域・ホームレスに対する結核早期発見および患者支援の推進

あいりん地域における健診：あいりん健診および大阪社会医療センターにおける健診では依然として、患者発見率が 1%を超えており、同地域における高い結核まん延率を反映している。従って、さらに健診活動を拡大充実させる必要がある。特に大阪社会医療センターは無料低額施設であり、保険未加入者にとって受診しやすい病院として地域に根づいている。今後もこのような健診を継続することがこの地域の結核罹患率の改善につながると考える。さらに、シェルター利用者と特掃登録者からの発病者が未だに多いため、シェルター入所者全員に対する結核健診の実施と特掃登録者有症状受診勧奨の健康教育が重要である。

あいりん地域の患者の DOTS 実施率が目標の 80%を超え、患者数も 10 年前に比べて 60%減少していることから、治療支援の効果が明らかになったが、さらに 5.6%の中断率を下げるために早期退院をしてもあいりん地域で十分な患者支援ができるよう、医療、保健と福祉が連携を強化して体制を整える必要がある。

2.日雇い土木事業所での集団感染事例

日雇い土木事業所等での複数の患者発生例は都市部ではよく見られる。感染源・感染経路の究明はむしろ困難なことが多いが、VNTR 分析及基本的な患者の居住歴、職業歴、生活歴の聞き取りを常時、綿密に行うことが重要である。

3.在留外国人結核患者

言葉の問題や医療制度の理解の面で問題があり、治療途中で帰国するケースが多いので、各言語の結核の基礎知識・治療に関するリーフレ

ットを準備し配布すること、帰国する場合には母国の政府や結核予防会を通じて、医療機関を紹介する必要がある。

4. 結核感染の分子疫学分析より

全般的な傾向として、高齢者より壮年若年者に感染し、さらに壮年若年世代で感染が拡大していることが考えられる。個別的には、家族内や施設内では世代を超えて感染する場合が明らかになっており早期発見早期治療(潜在性結核感染症の治療も含めて)により感染発病を防ぐことが重要である。また、ホームレス者と一般の患者がクラスターを形成する場合もある。近隣の地域内の感染が大半であるが、広域的な感染を示唆するデータもある。今後とも、VNTR 分析と実際の聞き取り調査により、感染源・感染経路を明らかにして、予防対策に役立てる必要がある。特に多剤耐性菌については、全例 VNTR 分析を行い、一致した事例については、詳細に調査を行い、感染予防対策を強化する必要がある。

F. 研究発表

- 1) 下内 昭、甲田伸一、廣田 理、大阪市における多剤耐性結核の患者管理の現状と

課題、日本結核病学会総会、東京、2008.4

- 2) 長谷 篤、和田崇之、下内 昭、大阪市内の接触者調査における北京型結核菌サブグループ分布状況、日本結核病学会総会、東京、2008.4
- 3) 下内 昭、結核発病予防の取り組み 大阪市での成果、結核医療の今日と将来シンポジウム、国立病院総合医学会、東京、2008.11.

<研究協力者>

- 田中さおり、有馬和代：大阪市保健所
- 長谷 篤、和田崇之：大阪市立環境科学研究所
- 落合裕隆：大阪市立大学大学院医学研究科
- 團野 桂：大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室
- 宇治田尚子、青木美憲：大阪府枚方保健所
- 松本智成、阿野裕美：大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部
- 田丸亜貴：大阪府立公衆衛生研究所
- 岩本朋忠：神戸市環境保健研究所
- 氏平高敏、上田いせの、小泉翠：名古屋市健康福祉局健康増進課
- 小川保、平光良充：名古屋市衛生研究所

大阪市のホームレスに対する健診および患者管理

大阪市保健所 田中さおり、下内 昭

あいりん健診受診者の動向

2008年(平成20年)のあいりん健診受診者は表1のとおりである。年齢別では55-64歳群が最も多い。居住場所別では、シェルター(緊急夜間宿泊所、1000床)利用者が最も多く(37.2%)、次いで、路上・公園・青カン(テント生活)(18.7%)であり、両者を合わせると半数を超える。すなわち、あいりん健診受診者の半数以上はホームレスである。さらに、簡易宿泊所利用者も働きがなくなれば、すぐに出なければならぬ野宿生活者予備軍であり、広い定義でホームレスである。また、あいりん地域外、西成区外、大阪市外の者の中にもホームレスが含まれている。マンション・サポータティブハウスからの受診者は16.6%であるが、特に65歳の者が多く、生活保護受給者が多いことを反映している。このようにあいりん健診受診者のほとんどはホームレスであり、患者発見率が常に1%以上と高い理由が明らかである。なお、2007年の統計と比べて、受診者総数も増加しているが、特にサポータティブハウス、マンション・アパートからの受診者割合が16.6%から20.7%に増加したのは、2008年4月からあいりん地域在住の生活保護受給者に対してケースワーカーがリーフレットを配布してあいりん健診受診勧奨をしている効果であると考えられる。

あいりん・ホームレス患者支援

2007年登録患者について、あいりん地域で発見された結核患者は196名で、入院中死亡と転出を除けば136名、82.4%がDOTSを実施し、基本指針の目標を達成した(表2)。院内DOTS終了者が多いのは、ホームレス等で体力が回復するのに時間がかかる場合や居宅がなく外来治療が困難な場合である。自立支援型DOTSは新たに2年前に開始された制度で、高齢ではなく、働く意欲がある場合に短期間サポータティブ・ハウスに滞在して、直接服薬確認を行い、職場復帰のための訓練を行う目的で開始された。今までの実施人数は11名で、拠点型(13)、訪問型(11)に劣らない実績である。従来、若年で早期に職場復帰を希望する者に対する対応が不十分で自己退院の一因ともなっていたため、自立支援型DOTSが活用されることにより、多様な患者の要望に応え、中断がさらに減少させることができると思われる。

2008年はあいりん地域で発見された結核患者は184名で前年より6.1%減少し、全体の減少率4.0%(1399名から1343名へ減少)よりは大きかった。1998年の580名と比べると10年間で68%減少した。