

200829043A

厚生労働科学研究費補助金
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

平成 20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡田 全司

平成 21 (2009) 年3月

目 次

I. 総括研究報告		
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	岡田全司	----- 1
II. 分担研究報告		
1. 日本・中国・韓国分子疫学共同研究	加藤誠也	----- 58
2. 国立国際医療センターにおける外国人結核の変遷ならびに最近の多剤耐性結核	小林信之	-----104
3. わが国の外国人結核	豊田恵美子	-----108
4. 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必要な対策の検討 大阪市の場合	下内 昭	-----112
5. タイから日本への伝播の検討も含めた薬剤耐性結核の分子遺伝疫学的研究	野内英樹	-----116
6. 結核菌に対するアネレギーの制御 T 細胞の関与 ハルピンにおける非結核性抗酸菌症の同定	服部俊夫	-----122
7. 低まん延国における輸入感染症としての結核対策に関する研究	高鳥毛敏雄	-----125
8. ベトナム多剤耐性結核の宿主要因に関する研究	慶長直人	-----128
9. 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	櫻田紳策	-----130
10. 自然免疫系による結核感染防御機構に関する研究	竹田 潔	-----132
11. 新しい結核治療ワクチンによる臨床応用 計画に関する研究及び新規化学療法剤との併用療法計画	坂谷光則	-----135
12. 研究協力者研究報告		-----142
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		-----157
IV. 研究成果の刊行物・別刷		-----163

平成20年度
厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

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 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・臨床研究センター長

研究要旨（図1）

I. 日本における外国人結核

1. 東日本：国際医療センターと東京病院入院の外国人結核患者169名解析。20代、中国、韓国籍。学生と社会人が多い。HIV陽性者6%。薬剤耐性は9.9%、多剤耐性結核は5%。薬剤耐性の獲得は母国（小林、豊田等 結核2008）
2. 日本全国：調査票（外国人結核および入国者結核）を当班で作製した。班員施設・保健所に配布し、入力施行。全国保健所に配布中（岡田）
3. 日本全国：結核発生動向調査を分析。労働者、学生等が外国人結核患者数に影響（星野、岡田）
4. 西日本：大阪市・神戸市で外国人結核39名、学生が多く、日本語学校の定期健診必要。VNTR分析で一致例なし。ユーラシア大陸型で、大阪市流行株の型なし。母国で感染例が多い（下内）

II. アジア諸国の結核菌分子疫学研究と宿主要因解析（ネットワーク研究）

1. アジアでの感染伝播状況の解析。3カ国（日本、中国、韓国）の結核研究施設が分子疫学共同研究。IS6110遺伝子とVNTR MST解析で、日本・韓国の結核菌は“祖先型”。上海、ロシアや欧米は“蔓延型”で、遺伝的背景は異なる発見（加藤ら結核2008）
2. ハルビンの結核315株解析中。SM耐性株解析
3. タイに特有な結核株発見。難治性結核でGranulysin(Gra)産生異常ベトナムで宿主要因研究

III. 新結核ワクチン・治療・診断

1. ヒト結核に酷似のカニクイザルを用い、HSP65+IL-12DNAワクチンの結核治療効果を世界で初めて報告（岡田Vaccine出版中）。前臨床試験、一般毒性試験、安全性試験施行
2. GraはキラーT分化因子活性を有す発見。Graワクチンは結核治療効果（喜多・岡田Vaccine出版中）リポカリン2やSLPI（分泌白血球プロテアーゼ阻害物質）の結核菌殺菌解明（竹田J.I 2008）
3. 多剤耐性結核患者の迅速発見法（rpoB）で迅速入院方法・体制を構築（鈴木 結核 出版中）

IV. 先進国 ロンドンの外国人結核75%。結核対策の中核組織調査（移民専門職員設置）

・研究代表者（岡田全司）（表1, 2, 3, 4）

- (1) 日本全国：外国人結核の診療及び疫学解析の専門家下内、小林、豊田、星野、加藤等の案の改訂を繰り返し、岡田が調査票（外国人結核及び入国者結核）を当班で作製した。班員の各施設・周辺の保健所・病院等に配布し、すでに症例入力を施行した。全国の保健所に配布中。（岡田）（表5）
- (2) 日本全国：結核発生動向調査を分析。外国人労働者、外国人学生、日本人配偶者、不法在留者の人数が外国人結核患者数に影響することを明らかにした。（星野、岡田）
- (3) 平成20年度神戸市内結核届出患者366名中外国人結核9名。神戸市保健所で調査票で調査。
- (4) 新結核治療ワクチン：ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用い、HVJ-エンベロープ/HSP65+IL-12DNAワクチンが結核治療効果を発揮することを世界で初めて報告（岡田,Vaccine 出版中）
- (5) このワクチンの動物実験による前臨床試験データ取得：一般毒性試験、安全性試験。
- (6) 結核菌殺傷蛋白GranulysinはキラーT細胞分化因子活性も有することを発見した。リコンビナント15キロダルトンGranulysin（特許取得）蛋白ワクチンは結核治療効果（喜多、岡田,Vaccine in press）。
- (7) 多剤耐性結核患者の迅速発見法(rpoB変異)を用い、多剤耐性結核患者迅速入院方法及び病院内で多剤耐性結核が感染しない体制を構築した（鈴木、岡田等、結核2008）。

・研究分担者（小林信之・豊田恵美子） 日本における外国人結核：東日本：国立国際医療センター及び東京病院

入院の外国人結核患者169名を解析。20代、中国、韓国籍。学生と社会人が多い。HIV陽性者6%。薬剤耐性は9.9%、多剤耐性結核は5%。薬剤耐性の獲得は母国。入国から発症まで1~3年。治療完遂率の向上にDOTS等結核対策関与。

- ・研究分担者（下内昭） 西日本：大阪市で在留外国人結核患者は30名、20代。中国、韓国籍。学生が多く、日本語学校の定期健診必要。VNTR分析で一致例なし。ユーラシア大陸型で、大阪市流行株の型なし。母国で感染例が多い。
- ・研究分担者（加藤誠也） アジアでの感染伝播状況の解析。3カ国（日本、中国、韓国）の結核研究施設が分子疫学共同研究会。IS6110遺伝子とVNTRのMST解析で、日本、韓国の結核菌は“祖先型”。上海、ロシアや欧米は“蔓延型”で、遺伝的背景は異なることを発見。
- ・研究分担者（野内英樹・櫻田紳策） タイから日本への伝播の解析。RFLPでタイに特有な結核株（Nonthaburi株）発見。難治性結核でGra産生異常。
- ・研究分担者（服部俊夫） ハルピンの結核315株で薬剤感受性解析。S・S多剤耐性結核、XDR-TB解析。
- ・研究分担者（慶長直人） ベトナム結核リファレンスセンターと多剤耐性結核宿主主要因（免疫遺伝子）解析。
- ・研究分担者（竹田潔） リポカリン2やSLPI（分泌白血球プロテアーゼ阻害物質）の結核菌殺菌機構解明。
- ・研究分担者（高鳥毛敏雄） 先進諸国における移民結核対策：ロンドンでは外国人結核患者が増加し、結核患者の75%と大問題。結核対策の中核組織調査。（移民、ホームレス等の分野に分け専門職員設置。）
- ・研究分担者（坂谷光則） 発現効率が高いHVJ-E封入製剤調整。安全性・毒性検査。OPCの臨床応用。

【日本における外国人結核】

- (8) わが国における外国人結核患者は増加傾向にあるが、薬剤耐性菌とくに多剤耐性結核（MDR-TB）菌の国内への持ち込みが危惧されている。国立国際医療センターでは外国人結核患者を扱うことが多く、ここ数年間に入院加療した外国人結核の臨床像、およびMDR-TB症例について検討した。結核患者の中で外国人の占める割合は年々増加しており、2007年の入院患者は全体の7.2%であった。以前の報告と同様に、20歳~30歳代（とくに女性）、中国・韓国の患者が多かった。薬剤耐性は減少傾向であったが、3例がMDR-TBで、うち1例は病院から脱走し治療脱落している。治癒/治療完遂率は以前と比べて増加していた。今後は菌の分子疫学的解析を行い、特定の菌株が特定の集団に蔓延しているかどうかを明らかにする。また、わが国全体における外国人結核の実態調査を行うにあたり、研究班全体で調査票を作成した。その作成した調査票の記入を新宿区保健所に依頼し、2007年および2008年における外国国籍の結核新登録患者36名（約半数は当センターの症例）について調査をした。
- (9) わが国の結核患者発生数は徐々に減少し、低蔓延状況（罹患率10/人口10万以下）へ近づいてきた。欧米諸国では、自国の結核が減るにつれて外国生まれの人の結核の割合は50%~80%以上を占めている。その割合はまだわが国では結核患者の3.3%に過ぎないが、少しずつ上昇する兆しである。最近の分子疫学手法により、わが国は高病原性で突然変異を起こしやすい北京株のうち古代株が主流であることがわかってきたが、若年層ではアジアで主流をなしている近代株がみられるという。国際社会となり人の行き来は加速する。日本人の結核のみならず、外国人結核も対策のターゲットであり、しっかりしたデータベースが必要になってくる。
- (10) (結果)2007・2008年に登録された在留外国人結核患者は64名(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54.7%を占める。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15に加入していた。日本語会話能力は滞在年数が経つにつれて、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。(考察)来日後すぐに発病する者が多いため、学校、職場での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。
- (11) 結核の罹患率は低下してきているが、先進諸国の例から、今後日本でも外国人の結核が増加する可能性が考え

られる。神戸市での外国人結核の現状を調査し、問題点を把握し、今後の結核感染予防対策の示唆を得ることを目的とし、外国人の結核患者さんの実態を調査した。

平成20年結核新登録患者419名(概数)のうち、外国人は9名で、20代が6名であった。神戸市ではまだ外国人結核の割合は全体としては少ないが、若い世代では割合が高い傾向にあり、その実態を調査しておくことは重要であると考えられる。

- (12) 在日外国人結核患者数の推移について、結核発生動向調査と出入国管理統計、在留外国人統計、不法残留者推計を用いて背景を検討した。外国人結核患者数は739名(1998年)から毎年増加し、931名(2004年)でピークを迎え、その後漸減し2007年は842名だった。外国人結核患者数の変動は、正規労働者、就学生、不法在留者の人数が影響すると考えられた。

[アジア諸国の結核分子疫学研究と宿主要因解析(ネットワーク研究)]

- (13) 近年、日本から中国、韓国への渡航者およびそれらの国々から日本への渡航者が増加している。そのため、結核を含めた感染症が各国に持ち込まれ国内で広まる可能性も考えられる。そこで、日本、中国、韓国において結核菌の分子疫学(型別)担当者との会議を持ち結核に関する状況等の情報交換を行った。

共通の反復配列多型(VNTR)結核菌型別システムの構築を目指し、各国で広まっている結核菌の遺伝的背景の解析を行った。中国で広まっている北京型結核菌は、ヨーロッパや米国と同様に9割以上がModern型であった。しかし、日本および韓国の北京型株は、7割以上がAncient型であった。また、韓国の広まっている結核菌は日本のものと似ているが、RD181領域を持つ結核菌の割合が高い点異なることが明らかになった。一方、台湾では北京下部株が44.4%で、北部、東部では北京株が数十年間流行株になっていると考えられた。このように、日本、中国、韓国では、共通して北京型結核菌の割合が高いことが知られているが、それぞれの国で広まっている北京型結核菌の遺伝的背景が異なることが明らかになった。

- (14) 結核菌の分析をRFLP等のDNA指紋分析標準タイピングを活用しておこなった。RFLPパターンは、北京株(Beijing family)が52.7%、ノンタブリ株(Nonthaburi group)が8.8%、この2つに属さないが6バンド以上の多型群(Heterogeneous group)が13.2%、2-5バンド群が13.2%、1バンド群が12.1%であり、HIV陰性例における詳細な42例の経時的検討が終了し、40例(95%)がRFLPパターンが一致し、同じ菌による再燃、2例(5%)が、RFLPが異なり違う菌による再感染と考えられた。多剤耐性結核菌では北京株が66.7%であった。タイ国の新規結核菌の全国レベルの20.8%、北タイにおける分布の17.7%。多剤耐性結核菌の北京株は更に高く66.7%であった。
- (15) PPD-ででありながら結核菌特異的高原に対して陽性反応を示すアレルギーに、CD4+CD25+ T細胞がサイトカインの産生を制御することで関与していることを示した。ハルビン医科大学との共同研究を継続し、結核症と診断された患者の中に非定形抗酸菌に感染している患者が存在することを、4種類のプライマーを用いたPCRにより明らかにした。
- (16) OPNならびにgranulysin等の細胞障害性顆粒とHIV感染者とHIV合併結核を標的として臨床試料を用いた解析を行った。OPN、granulysinともにHIV感染における結核発症の高いリスクと密接に関わっている可能性が示唆された。
- (17) ベトナム南部唯一の結核拠点病院であるホーチミン市のファムゴックタック病院との共同研究を計画し、多剤耐性結核の宿主要因を免疫遺伝学的な手法により明らかにするための研究プロトコールを作成した。また、葉剤代謝酵素(NAT2など)、免疫応答関連遺伝子(Th1系サイトカイン系、エフェクター分子など)、耐性結核の宿主要因の候補遺伝子の特徴的な遺伝子変異、アジア人の遺伝子分布の特徴を明らかにするための遺伝子タイピング法を確立し、患者末梢血全血を用いた遺伝子発現解析のためのリアルタイム逆転写PCR法による測定系の開発を行った。
- (18) 74のSM耐性結核菌株のうちKM,AMK耐性の有無を調べた。15株が、KM, SM, AMK耐性であった。15株ともrrs突然変異が見つかり、2株は、rrs,rpsL突然変異を有していた。この15株は、SM高度耐性株であり、rrs変異と有意な相関が認められた。
- (19) シンガポールで分離されたイソニアジド(INH)耐性菌のMICを調べたところ、シンガポールにもINH低レベル耐性菌が存在することが分かった。遺伝子解析の結果、INH低レベル耐性菌23株中16株(69.6%)のkatGまたはinhA遺伝子に変異がみられ、BACTEC 460 TBの信頼性が確認された。

[新規結核ワクチン・治療・診断]

- (20) HVJ-エンベロープ/Hsp65 DNA+IL-12 DNAワクチンはBCGワクチンよりも1万倍強力な結核予防ワクチン効果。結核菌数の減少効果のみでなくマウスで初めてワクチンによる延命効果を発見(マウス)。結核菌由来HSP65蛋白に対するキラーT細胞やINF- γ 産生T細胞の分化を強力に誘導した。カニクイザル(レオナルド・ウッド研究所:ヒト結核感染に最も近いモデル。Nature Med.1996)でワクチン免疫を行い、結核予防効果を解析した。カニクイザルでHVJ/HSP65+IL-12DNAワクチン投与群は100%生存率(BCGワクチン群は33%の生存率)の画期的な結核予防ワクチン効果を示した。
多剤耐性結核に対する世界で初めての治療ワクチン効果を明らかにした。超薬剤耐性結核菌(XDR-TB)に対しても治療効果。多剤耐性結核(XDR-TB)に対する強力な治療ワクチンを発見(マウスの系)。さらにカニクイザルの系でもHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンは生存率改善、体重増加、免疫反応増強の治療効果を得た。
- (21) 結核菌殺傷タンパクである15K及び9K Granulysin遺伝子導入マウス作製に成功し、15K Graが生体内でも結核菌殺傷を初めて証明。多剤耐性結核患者でキラーT産生Gra有意に低下を発見。
- (22) AIDSの蔓延に伴う結核の拡大や、多剤耐性結核菌の出現など、特にアジア地域での制御が緊急の課題となっている結核感染症の治療薬の開発を目的として、新規に開発した治療用DNAワクチンの臨床応用に必要な前臨床研究を行った。
そのために、実験動物(ラット、カニクイザル)による安全性試験を行い、予測される臨床試験での投与用量に対して乖離幅を確保できる事を示唆するデータを取得した。
また、治験薬GMP製造に関しては、原薬や凍結乾燥HVJ-Eに対する暫定規格の設定を行った上、原薬については10バッチ以上の製造を行って製造データの蓄積を進めた。また、保存安定性の検討のために、加速及び苛酷条件での短期安定性試験データの取得を行った。今後は、長期保存安定性試験を進める必要がある。
- (23) 結核菌の感染により肺で遺伝子発現が誘導されるsecretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)の機能を解析した。マウスに結核菌の感染を感染させると、気道上皮細胞から気道腔内、肺腔内にSLPIが2日目をピークに分泌される。Recombinant SLPIは、結核菌の細胞膜の透過性を亢進させることにより殺菌作用を示し、*in vitro*での結核菌の増殖を抑制した。SLPIは2つのwhey acidic protein (WAP)ドメインを有しているが、各WAPドメインが結核菌の増殖を抑制した。さらに、WAPドメイン内の陽性電荷を有するアミノ酸が増殖抑制に必須であることが明らかになった。SLPI欠損マウスは、結核菌の気道感染に対する感受性が高いことから、SLPIが生理的にも結核感染防御に関与していることが明らかになった。今後、SLPIを用いた多剤耐性結核菌などへの新規治療法の開発が期待される。
- (24) われわれは二つの結核療養所を舞台とした、MDRTBの院内集団感染事例を報告した。特に全剤感受性結核治療中にMDRTBが重感染した2症例の報告はわが国結核行政にも大きな影響を与えた。分子疫学的検討で、MDRTBの感染様式が、感受性結核菌と同等である事を発見した。以上の結果から、MDRTBの中に感染力の強い菌株が存在する事、MDRTBの院内感染対策が重要であると判明した。そこで喀痰塗抹陽性の結核患者のRFP感受性をrpoBの変異から迅速に判定する方法を実行した。3ヶ月間で107検体に应用し、7件でrpoBの変異を発見。速やかに患者の隔離に成功。7件中6件は後に薬剤感受性検査で多剤耐性が確定した。病院内で多剤耐性結核が感染しない体制の構築が可能となった。
- (25) 多剤耐性結核の感染防止のためには多剤耐性の迅速な診断が必要である。今回我々は、リファンピシン(RFP)の耐性遺伝子であるrpoBの変異を検出することによるRFP耐性迅速診断法と従来の薬剤感受性検査結果の比較検討を行った。耐性遺伝子による診断法は、従来法をgold standardとした場合、感度93.3%、特異度99.7%と優れた結果であった。本法は一日で結果が得られ、耐性結核の迅速な診断において有用であると考えられた。
- (26) ヒトマクロファージ(M ϕ)のHIV感受性を抵抗性に変換することで、HIV増殖を抑制するエリスロマイシン誘導体EM201, EM703は、ヒトM ϕ の結核菌感受性を抵抗性に変換できず、結核菌の増殖を抑制できなかった。

[先進国の外国人結核対策]

- (27) 外国生まれの結核患者の割合が高く、高まん延国からの人々による輸入感染症としての結核問題が大きな課題となっている英国における結核対策の現状を調査し、わが国の結核対策に必要な内容を明らかとすることを目的とした。英国の首都ロンドン、北部イングランドのブラッドフォード、リーズにおいて、輸入感染症として

の結核対策として行われている対策について調査を行った。英国では2003年から感染症対策の新しい全国組織 Health Protection Agencyがつけられていた。近年、入国前、入国時に移民に対し健診に力を入れてきていたが費用が高く、健診のカバー率が低いなどの問題がありこの戦略は見直しされている途中であった。今後の対策として、一つは入国後の移民の人々に対するプライマリーケアの中の結核問題の対応力を高めることが最も重要と考えていた。次いで高蔓延国の結核対策を支援し、結核罹患率を低下させることが根本的な結核対策であると考えた戦略へ移行しようとしていた。わが国も低蔓延国に仲間入りしつつあるが今後同様の課題に対応していく必要がある。

研究分担者

野内英樹
財団法人結核予防会複十字病院
健康管理センター
医員

加藤誠也
財団法人結核予防会結核研究所
副所長

小林信之
国立国際医療センター
呼吸器科医長

豊田恵美子
国立病院機構東京病院
呼吸器科医長

服部俊夫
東北大学大学院医学研究科
内科病態学感染症内科
教授

高鳥毛敏雄
大阪大学大学院医学系研究科
社会環境医学講座
特任教授

慶長直人
国立国際医療センター研究所
呼吸器疾患研究部
部長

櫻田紳策
国立国際医療センター研究所
呼吸器疾患研究部
細菌性呼吸器感染症研究室室長

下内 昭
大阪市保健所
感染症対策監

竹田 潔
大阪大学医学系研究科
感染免疫医学講座免疫制御学
教授

坂谷光則
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
院長

表1

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

岡田全司班 平成20年度

「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	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 センター長
研究分担者	野内 英樹	長崎大学 国際連携研究戦略本部 特任教授
	加藤 誠也	財団法人結核予防会結核研究所 副所長
	小林 信之	国立国際医療センター研究所 呼吸器科 医長
	豊田恵美子	国立病院機構東京病院 呼吸器科 医長
	服部 俊夫	東北大学大学院 内科病態学 教授
	高鳥毛敏雄	大阪大学大学院医学系研究科 特任教授
	慶長 直人	国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部 部長
	櫻田 紳策	国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部 室長
	下内 昭	大阪市保健所 感染症対策監
	竹田 潔	大阪大学医学系研究科感染免疫医学講座 免疫制御学 教授
	坂谷 光則	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長

表2

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

岡田全司班 平成20年度

「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」

研究協力者	星野育之	財団法人結核予防会結核研究所 企画・医学科長
	藤山理世	神戸市保健福祉局健康部予防衛生課 主幹
	菅原勇	財団法人結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンスセンター センター長
	切替照夫	国立国際医療センター感染症制御研究部 部長
	阿部千代治	日本ベクトンディッキンソン株式会社 ダイアグノスティックシステム事業部 指導研究員
	赤川 清子	北里大学生命科学研究所 客員教授
	蝶良 英郎	(財)大阪結核研究会 理事長
	中島 俊洋	ジェノメディア株式会社 取締役・CTO
	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 部長
	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 室長

表3

研究者名	分担する研究項目
岡田全司	研究の統括。 アジア諸国との結核対策研究ネットワークを束ね、疫学研究・結核ワクチン・新診断法による多剤耐性結核対策・制御。 日本の外国人結核に対する対策・制御。
野内英樹	タイ及びベトナムとの結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の制御。HIV感染合併結核対策。
加藤誠也	韓国及び中国との結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の制御(結核菌の分子疫学研究)。外国人結核疫学研究・対策。
小林信之	日本(東京、東日本)における外国人結核の発生状況と診断・治療の実態把握及び対策・制御。
豊田恵美子	日本(東京、東日本、全国国立病院機構病院)の外国人結核の実態把握及び対策・制御。
服部俊夫	中国及びフィリピンとの研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の制御(分子疫学研究)。HIV感染合併結核。

表4

研究者名	分担する研究項目
高鳥毛敏雄	先進諸国における移民結核対策の調査と日本への応用。日本(大阪)の外国人結核の実態把握と対策。
慶長直人	ベトナム及びタイとの結核研究ネットワーク活用によるアジア人の多剤耐性結核の宿主要因解明と対策・制御。
櫻田紳策	タイ及びベトナムとの結核ネットワーク活用による多剤耐性結核の宿主要因と解明と対策・制御。
下内 昭	日本(大阪・神戸、西日本)の外国人結核の実態把握及び対策・制御。
竹田 潔	アジア諸国・日本の外国人多剤耐性結核患者TLR・リボカリン2の反応性と治療ワクチン開発の研究。
坂谷光則	国立病院機構呼吸器ネットワークを活用した日本の外国人結核及び日本の多剤耐性結核対策・制御。化学療法剤による制御研究。

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

目的

(日本における外国人結核の対策・制御研究とアジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立・活用による多剤耐性結核制御)



期待される効果

- ①対策の向上 ②診療の向上(新しい診断法, 新しい結核ワクチン・化学療法剤) ③日本の外国人結核減少 ④日本人結核患者減少(特に多剤耐性結核)
- ⑤アジア諸国の結核患者減少 ⑥医療費節減 ⑦国際貢献

日本

アジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立

岡田, 加藤, 野内, 服部, 慶長, 櫻田, 菅原
 日本
 岡田, 小林, 豊田, 下内, 星野, 加藤, 藤山, 高島毛, 竹田, 切替, 坂谷

研究方法

- ①アジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立。
- ②日本の外国人結核の発生と治療の実態。(調査票)
- ③アジア諸国の結核菌分子疫学と宿主要因と対策。
- ④新しい診断法。
- ⑤新しい結核ワクチン(多剤耐性結核治療ワクチン)・化学療法。
- ⑥先進諸国の移民結核対策調査と日本への応用。(高島毛)

研究成果

日本の外国人結核

1. 東日本: 国立国際医療センター及び東京病院入院の外国人結核患者169名を解析。20代, 中国, 韓国籍。学生と社会人が多。HIV陽性者6%。薬剤耐性は9.9%。多剤耐性結核は5%。薬剤耐性の獲得は母国。(小林, 豊田)
2. 日本全国: 結核発生動向調査を分析。労働者, 学生等が外国人結核患者数に影響。(星野, 岡田)
3. 日本全国: 調査票(外国人結核及び入国者結核)を当班で作製した。班員の各施設・周辺の保健所・病院等に配布し, すでに症例入力施行した。全国保健所に配布中。(岡田)
4. 西日本: 大阪市・神戸市で在留外国人結核患者は39名, 20代。中国, 韓国籍。学生が多く, 日本語学校の定期健診と健康教育が必要。VNTR分析で一一致例なし。ユーラシア大陸型で, 大阪市流行株の型なし。母国で感染例が多い。(下内, 藤山, 岡田)

アジア諸国

- [結核菌分子疫学研究と宿主要因解析(ネットワーク研究)]
- (1)中国(Ling, Weimin, Heping, 凌, 服部, 加藤, 菅原, 岡田)
 1. アジアでの感染伝播状況の解析。3カ国(日本, 中国, 韓国)の結核研究施設が分子疫学共同研究会。IS6110遺伝子とVNTRのMST解析で, 日本, 韓国の結核菌は“祖先型”, 上海, ロシアや欧米は“蔓延型”で, 遺伝的背景は異なる発見。(加藤)
 2. ハルビンの315株で第一選択薬感受性試験。中国のSM耐性株にAMK, KM耐性株を発見。(服部, 菅原)
 - (2)タイ(Srisin, Pathom, 野内, 櫻田, 服部, 慶長)・タイから日本への伝播の解析。RFLPでタイ特有な結核株発見。難治性結核でGra産生異常。
 - (3)フィリピン(Tan, 岡田, 服部)
・カニクイザルを用いて初めての結核治療ワクチンを開発した。
 - (4)ベトナム(Duong, 慶長) 宿主要因解析。
 - (5)WHO Partnership(WHO本部UII Fruth博士)

先進国の情報

先進国ロンドンの外国人結核75%。結核対策の中核組織調査(移民専門職員設置)(高島毛)

新しい結核治療ワクチンの開発・迅速診断入院法の開発

- (1) 多剤耐性結核に対する世界で初めての治療ワクチンを発見した(サルで)。超薬剤耐性結核菌(XDR-TB)に対してもHVJエンベロープ/Hsp65DNA+IL-12DNAワクチンは治療効果。サルでも治療効果。
- (2) このワクチンはBCGよりも1万倍強力な結核予防ワクチン効果。カニクイザル(レオナルド研究所; ヒト結核感染に最も近い)にワクチン投与し, サルで100%生存率の画期的な結核予防ワクチン効果(BCG群は33%)。このワクチンの前臨床試験データを取得(毒性・安全性試験)
- (3) Granulysin(Gra)はキラーT細胞分化因子活性を有する発見。Graワクチンは結核治療効果を解明。(岡田) Gra遺伝子導入マウスを作製し, Graが生体内でも結核菌殺菌に関与を証明。
- (4) リポカリン2はTLRを介し肺上皮より産生。結核菌増殖抑制。SLPIによる結核菌殺菌機構(細胞膜透過性亢進)解明。(竹田)
- (5) 多剤耐性結核患者迅速発見法(rpoBの変異)を用いて, 多剤耐性結核患者の迅速入院方法・体制を構築した。(鈴木, 岡田, 坂谷)

- ・日本への流入・蔓延防止
- ・調査票(外国人結核)と対策
- ・外国人移民健康診断
- ・多剤耐性結核治療・予防
- ・早期発見・QFT診断

- ①多剤耐性結核菌
- ②患者血清
- ③患者リンパ球

新しい結核ワクチン(多剤耐性結核治療ワクチン)

- (a)マウス
- (b)サル(フィリピンと共同研究)
- (c)SCID-PBL/hu

- ① 薬剤耐性遺伝子解析, 分子疫学解析(VNTR, RFLP解析)
- ② XDR-TB, スーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌解析
- ③ HIV感染・多剤耐性結核
- ④ 結核菌ダイレクトシークエンス(日本・韓国・中国結核研究施設)
- ⑤ 血清中granulysin測定, リンパ球機能(宿主granulysinの解析)
- ⑥ SNP解析(宿主要因解明), 結核菌SNP解析(結核菌個別化)
- ⑦ 新しい化学療法剤の効果(XDR-TB)

(倫理委員会)

ワクチン	マウス	モルモット	カニクイザル	ヒト
HSP65 DNA + IL-12 DNA	有効 BCGより1万倍強力な予防ワクチン効果	効果	効果	計画中
	結核治療ワクチン効果	計画	効果	
強力な多剤耐性結核 XDR-TB 治療効果	計画	計画		

調査票（外国人結核および入国者結核）

医療機関コード： _____

氏名： _____

住所： _____

生年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

(管轄保健所) _____

該当項目に○印をつける、又は記入。

1. 対象者

(1) 外国人結核（外国生まれ、外国国籍）*	<input type="checkbox"/>
(2) 外国人結核（日本生まれ、外国国籍）	<input type="checkbox"/>
(3) 外国生まれ、日本国籍	<input type="checkbox"/>
(4) 日本に居住 海外1年以上滞在後の帰国 （日本国籍）	<input type="checkbox"/>
(5) 日本に居住 海外1年以上滞在後の帰国 （外国国籍）	<input type="checkbox"/>

(*大阪市としては(1)のみ)

2. 性別

男性	<input type="checkbox"/>
女性	<input type="checkbox"/>

3. 年齢（診断時） _____ 才

4. 国籍・出身国・1年以上滞在国

	国籍	出身国(出生地)	1年以上滞在国
中国			
韓国・北朝鮮			
フィリピン			
ネパール			
ブラジル			
タイ			
ベトナム			
インドネシア			
インド			
ミャンマー			
米国			
ペルー			
その他(国名)			

5. (A)来日年数

来日6ヶ月未満	
来日6～12ヶ月以内	
来日1～3年以内	
来日3～5年以内	
来日6～9年以内	
来日10年以上	
不明	

(B)又は海外滞在年数

(1)

1年滞在	
2～5年以内	
6～9年以内	
10年以上	

(2)

帰国後6ヶ月未満	
帰国後6～12ヶ月以内	
帰国後1～3年以内	
帰国後3～5年以内	
帰国後6～9年以内	
帰国後10年以上	
不明	

6. 発見方法

医療機関受診	
定期健診（学生）	
定期健診（学生）を受けたことがある	
定期健診（労働者）	
定期健診（労働者）を受けたことがある	
個別健康診断	
接触者検診（家族）	
接触者検診（集団）	
日本語学校検診	
外国人を対象とした検診	

7. 健康診断の有無

定期健診 年に2回	
定期健診 年に1回	
非定期	___年に1回
不明	

8. 菌情報

塗抹陽性	
塗抹陰性	
培養陽性	
培養陰性	
PCR 陽性	
未実施	

9. 結核診断名

肺結核		
肺外結核	胸膜炎	
	リンパ節	
	粟粒	
	骨関節	
	中枢神経	
	その他	

10. 薬剤耐性

RF 耐性	
INH 耐性	
SM 耐性	
EB 耐性	
PZA 耐性	
その他薬剤	()

11. 職業

複数回答可

接客業	
学生 (高校)	
学生 (大学)	
学生 (専門学校)	
学生 (日本語学校)	
その他常勤者	
その他臨時雇・日雇	
主婦	
無職	
不明	

12. 保険

国保	
被用者本人・家族	
生保	
その他	
不明	
なし	

13. 基礎疾患 (合併症)

糖尿病	
空洞の有無**	
HIV	
胃切除後	
慢性肝疾患 (肝炎・肝硬変)	
C 型肝炎ウイルス陽性	
HBS キャリアー	
膠原病	
慢性呼吸器疾患 (塵肺、COPD、喘息など)	
その他	

**保健所では、合併症は正確には把握できないのでここに入れた

14. 治療内容

治療	
標準 1. HRE(S)Z	
標準 2. HRE(S)	
その他	
薬剤耐性判定後変更	
副作用のため治療変更	

15. 治療歴

結核治療歴あり（再発例）	（ ）回
結核治療歴なし	
結核治療歴不明	

16. 退院・転帰（入院の場合）

退院時

塗抹陰性	
培養陰性	
塗抹陽性	
培養陽性	

症状収束（軽快退院）	
自己退院	
帰国退院	
入院継続中	
死亡退院	
入院期間	年__ヶ月（ 日）
転院	

17. 転帰

治療完了	
継続中	
帰国	
治療中断・失敗	
治療脱落時期・理由	
死亡	
治療成功率	____%

18. 発生動向調査では行われない（または不明が多い）項目

言語障壁への対応		
通訳の有無		有・無
有の場合	行政サービス	
	ボランティア	
	友人・知人	
	職場・学校など	
	その他	
翻訳パンフレット等の利用の有無		有・無
有の場合	英語	
	中国語	
	韓国語	
	その他	

19. 医療機関あるいは保健所における患者管理上の問題や脱落予防方法の検討

経済的問題	
不法滞在	
不法就労	
言葉の問題による理解不足	
脱落予防のリスク把握（脱落時期）	
何ヶ月で治療できたか	_____ヶ月

20. 医療上困難であった問題点と対応（記載して下さい）

A. 研究目的 (図2)

- (1) 近年、輸入感染症としての多剤耐性結核が問題。
①日本国内への流入・蔓延防止 ②日本の外国人結核は年々増加 ③多剤耐性結核は a莫大な費用 b治療困難。新結核ワクチン、治療薬が必要。
- (2) 日本における外国人結核の発生と治療の実態把握及び対策・制御。
- (3) 多剤耐性結核の多数発症が日本・世界(特に結核最多のアジア地域)で大問題。有効な治療法がない。
- (4) HIV、多剤耐性結核増加はDOTS戦略の変更、DOTSプラス多剤耐性結核治療、ワクチン開発必要。
- (5) BCGに代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。BCGは成人には有効でない。多剤耐性結核菌に対する宿主側の防御機構と菌側の要因との両面からの解明が切望。
- (6) 日本における外国人結核の発生と治療実態把握及び対策・制御による結核輸入感染症の日本国内への流入・蔓延防止の飛躍的な成果。国際医療センター・国立病院機構呼吸器ネットワーク・保健所・結核の全国レベルの研究(情報収集等)で早期に予防・治療等の対策・制御の成果が期待。
- (7) 日本語学校、外国人雇用事業所で、早期発見の定期健診(QFT)を実施し、成果が期待。
- (8) アジア諸国との研究ネットワーク(すでに確立)を一層強固にし、結核の分子疫学と宿主要因研究。外国人結核が多い(母国)中国・韓国の結核情報(日本の結核への影響)で日本への結核流入防止。
- (9) 新しい結核予防ワクチン(BCGより1万倍強力なHsp65+IL-12DNAワクチン)で多剤耐性結核制御。
- (10) 結核治療ワクチン、新化学療法剤の開発。アジアに蔓延の多剤耐性結核、XDR-TBに対し制御成果。
- (11) スーパー・スプレッダー多剤耐性結核(S・S MDR-TB)及び超薬剤耐性(XDR-TB)の対策。医療費節減。
- (12) 先進諸国における移民結核対策の調査により、世界の標準的な移民結核対策・制御の成果が期待。
1. [日本における外国人結核] (表6, 7) (図3)
- (13) 近年のわが国における結核罹患率は減少しているが、その中の外国人結核の比率は増加傾向

- にある。そして、コミュニケーション不足などを要因とした治療完遂率の低下、その結果としての薬剤耐性菌の出現、さらに、外国からのわが国への耐性結核菌(とくに多剤耐性菌)の持ち込みは新たな脅威として認識されている。国立国際医療センターは東京都新宿区に位置し、その周辺には韓国人街など外国人の居住者が多く、外国籍の結核患者の受診も多い。本研究の目的は、当センターにおける最近の外国人結核患者の臨床的特徴とその変遷について、さらに薬剤耐性とくに多剤耐性結核症例について検討し、現在における外国人結核対策の問題点を明らかにすることである。また、入院加療を行った外国人結核患者由来の菌株を取得し、分子疫学的解析を行い、特定の菌株が特定の集団に蔓延しているかどうかを明らかにする。
- (14) 研究を始めるに当たって、共通調査票が作成された。これを共同資料として登録、解析するのであるが、調査票を入力し、必要な情報は漏れの無いように得る方法が必要である。当研究チームは研究者が複数で同一の調査票を作成しているため、まずそれぞれの環境で調査票を入力する手順と効率のよい方法を編み出す必要がある。自施設では外国人結核診療マニュアルはなく、どのように外国人結核治療が行われているかを知るため過去の症例を検討した。一方で今後の調査票作成について関係保健所へ情報収集を提案した。
 - (15) 大阪市に登録される在留外国人(外国生まれのみで日本で出生した在日外国人は除く)結核患者は、専門学校生、学生、就労者の増加とともに年々増加しているため、対応を整備する必要がある。そのため、在留外国人結核患者の発生状況と菌情報、治療、患者管理の実態を把握・分析し、適切な対策を検討する。特に早期発見早期治療、治療完了率を高めるために、定期健診および接触者健診の方法、患者管理および言葉やコミュニケーションの解決方法も検討する。
 - (16) 結核の罹患率は低下してきているが、先進諸国の例から、今後日本でも外国人の結核が増加する可能性が考えられる。神戸市での外国人結核の現状を調査し、問題点を把握し、今後の結核感染予防対策の示唆を得ることを目的とする。
 - (17) 外国人の結核は、西欧や米国では大きな問題になっている。日本に於ける在日外国人結核の状況を把握することにより、今後の対策を展望す

ることを目的とする。

2. [アジア諸国の結核分子疫学研究と宿主要因解析 (ネットワーク研究)] (表6, 7) (図3)

- (18) 近年、日本から中国、韓国への渡航及びそれらの国からの来日者が増加している。人の移動に伴い結核を含めた感染症がアジア地域内の国々に広まる可能性も考えられる。そこで、迅速で容易に型別結果を比較できる反復配列多型 (VNTR) 分析を用いた東アジア諸国内で利用できる結核菌型別データベースの構築を目的として共同研究を開始した。VNTR分析では、分析 locusの選択が分解能を決定する上で最も重要である。型別結果比較のためには共通の locusで結核菌の型別を行う必要がある。そのため日本、中国、韓国の分子疫学を専門とする結核研究者で会議を開き議論し、最初にそれぞれの国で蔓延している結核菌の遺伝的背景を解析し、共通に利用できるコアとなるVNTR lociを決定することにした。共通のVNTR分析システムを構築し、型別情報のデータベース化できれば、例えば、各国において広がっている多剤耐性菌や病原性の高い株の型別情報を共用することができる。
- (19) 我が国の外国人登録者数は、アジア人が全体の70%以上を占め、アジア人の結核対策が重要である。特に増加しているアジア人の多剤耐性結核の発症素因を明らかにすることは、アジアにおける結核対策への我が国の貢献および国内のアジア系就労者を介しての多剤耐性結核対策の両面に貢献するものと期待される。(図4)我々は、これまでベトナム、タイにおいて、結核研究の拠点を形成してきた。多剤耐性結核に関しては、人為的要因や制度上の問題のみならず、その背景となる宿主側の免疫応答、薬剤代謝能などが関与していると推測される。そこで、ベトナム人多剤耐性結核の宿主要因を免疫遺伝学的な手法により明らかにする。
- (20) 中国で見つけられたSM耐性結核菌株がKMA MKと交差耐性を示すかどうかを、調べた。

3. [新結核ワクチン・診療・治療](表6, 7) (図3)

- (21) 結核発症の再興、HIV感染の結核高頻度合併、多剤耐性結核の多数発症が日本のみでなく世界中 (特にアジア地域) で大きな問題となっている。(図2) 一方、HIVの流行、多剤耐性結核の増加はDOTS戦略に変更をもたらしつつある。すなわち、DOTSプラス多剤耐性結核治療、新しい結核ワクチン、新しい治療薬の開発

が必要である。多剤耐性結核は ①莫大な費用 (一般の結核患者に比べ) ②治療困難 ③発病予防の困難性 等の問題がある。(図4)

- (22) したがって、アジア地域との研究ネットワークを活用して、①多剤耐性結核疫学調査に基づく制御 ②強力な新しい結核予防ワクチンで発症予防 ③新しい結核治療ワクチン ④新しい結核化学療法剤 ⑤新しい早期結核特異的診断法と多剤耐性結核予後診断法 ⑥多剤耐性結核患者の宿主要因 ⑦菌側の要因—迅速な薬剤感受性遺伝子変異診断、TLR認識 ⑧スーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌の対応—病室の陰圧・個別化 ⑨新しいT細胞免疫療法の普及 ⑩DOTSの普及 ⑪HIV感染症制御 ⑫セカンドライン抗結核薬、外科療法 による多剤耐性結核の制御を目的とする。
- (23) これまでの研究により、HVJ-Eを利用した新規結核DNAワクチンが、多剤耐性結核を含む結核の予防と治療に有用であることが動物の薬効評価系 (マウス、モルモット、サル) を用いた評価試験で明らかにされている。今後、実際に臨床応用を進めるためには、規制当局によって定められたガイドラインに従い臨床応用申請のための前臨床試験データ (動物試験データなど) を取得する必要がある。そこで、臨床試験開始に必要な安全性試験 (一般毒性試験) データや薬物動態試験 (クリアランス) データの取得を更に進める事を研究の目的とした。また、治験薬GMP製造についても、原薬設定、原薬及び製剤の暫定規格の設定と、そのための製造データの取得、安定性試験データの取得、製造に必要なバリデーションデータなど、臨床応用に必要な製造関連の試験データの取得を進めることを目的に研究開発を行った。
- (24) 自然免疫系は、病原体の宿主内への侵入を最初に察知し、種々の炎症・免疫応答を誘導する重要な免疫系である。最近、Toll-like receptor (TLR)ファミリーの機能解析により、自然免疫系の活性化機構が明らかになり、TLRを介した自然免疫系の活性化の生体防御における重要性が明らかになった。結核菌に対する生体防御においても、自然免疫系が結核菌の認識が重要な役割を果たす可能性が考えられる。本研究では、自然免疫系による結核感染防御機構を明らかにし、多剤耐性結核菌に対する、自然免疫系の活性化を利用した新規治療法の開発への基盤

を提供することを目的とする。

- (25) 分子疫学的手法と分子生物学的手法を駆使し、多剤耐性結核（MDR/TB）の感染性と感染様式を探求する。その結果を元に、結核病棟ならびに市中における感染対策を構築する。
- (26) 結核菌に対する薬剤感受性検査には、従来1ヶ月以上を要していた。結核患者は、入院時には薬剤感受性が不明であることがほとんどであり、そのために、結果判明までの期間、耐性結核患者と感受性結核患者が同室に収容される可能性がある。近年多剤耐性結核による再感染事例が報告され、多剤耐性結核患者の迅速な診断・隔離の必要性が強調されている。今回我々は、リファンピシン（RFP）の耐性遺伝子である *rpoB* の変異を検出することによりRFP耐性を迅速に診断し、ひいては多剤耐性を迅速に診断する試みにつき検討した。
4. [先進国の外国人結核対策]（表6、7）（図3）
- (27) 欧米の低まん延国においては外国生まれの結核患者の割合が近年増加してきている。わが国の外国人の結核患者の割合は1998年から2006年の間に2.1%から3.8%に増加してきている。しかし、年代別には20歳代の患者の20%以上を占めている。外国人労働者数は1998年の19万人から2006年の39万人へと増加している。わが国は少子化のために将来は外国人労働者に依存しなければならないと考えられている。このことから、欧米の低まん延諸国が直面している輸入感染症としての結核対策の内容はわが国の対策の参考となるものと思われる。英国は、世界で最も外国人の結核患者の問題の対応に直面している国であることから、今回訪問し調査することとした。その調査に基づきわが国の結核対策について検討を行うことを目的とした。

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

(アジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立・活用による多剤耐性結核制御と日本における外国人結核の対策・制御研究)



期待される効果

- ①対策の向上 ②診療の向上 (新しい診断法、新しい結核ワクチン・化学療法剤)
- ③日本の外国人結核減少 ④日本人結核患者減少 (特に多剤耐性結核)
- ⑤アジア諸国の結核患者減少 ⑥医療費節減 ⑦国際貢献

日本

- ### アジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立
- 岡田、野内、加藤、服部、慶長、櫻田、菅原 (中国、韓国、タイ、フィリピン、インドネシア等)
 - 近畿中央胸部疾患センター(岡田、坂谷)
 - 呼吸器ネットワーク施設
- ### 日本の外国人結核
- 国立国際医療センター(小林、切替)
 - 国立病院機構疫学呼吸器感染症ネットワーク施設
 - 近畿中央胸部疾患センター(岡田、坂谷)
 - 東京病院(豊田)、大阪大学(高島毛、竹田)
 - 結核研究所(加藤、豊野)
 - 保健所(下内、藤山)

国	日本人労働者	日本人中	母国の結核罹患率 10万人対
中国	17.6万	22.2%	208
韓国	5.6万	7.1%	135
フィリピン	3.1万	3.9%	450

- ①アジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立。
- ②日本における外国人結核の発生と治療の実態。
- ③アジア諸国の結核菌の分子疫学的研究と宿主要因の解析と対策への応用。
- ④新しい診断法。
- ⑤新しい結核ワクチン(多剤耐性結核治療ワクチン)・化学療法。
- ⑥先進諸国における移民結核対策の調査と日本への応用。

- ### アジア諸国
- (結核発症率が高い)
特に日本における外国人結核の多い中国・韓国を含むアジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立。
- 中国 (Ling, Weimin, Wu, Guobin, Hepeng, 慶, 岡田, 服部, 加藤, 菅原)
 - 韓国 (Park, Chang, Cho, Deen, 岡田, 加藤)
 - タイ (Srin, Pathom, Chaohatavorn, Ruvrungham, 野内, 櫻田, 服部, 慶長)
 - フィリピン (Tan, Olyeda, 岡田, 服部)
 - ベトナム (Duong, 慶長, 野内, 櫻田)
 - インドネシア (Syahudin, 岡田)
 - 他WHO発表(2007年)結核高負担国
- JICA, WHO Partnership, WHO TB Vaccine Meeting グループ (WHO本部UI Frush博士)

- ①多剤耐性結核
- ② XDR-TB, スーパーバーステッド
- ③ HIV感染+多剤耐性結核
- 結核菌の分子疫学と宿主要因

- ① 薬剤耐性遺伝子解析、分子疫学解析 (VNTR, RFLP解析)
- ② XDR-TB, スーパーバーステッド多剤耐性結核菌解析
- ③ 結核菌DNAレポーター遺伝子
- ④ 血清中granulysin測定、リンパ球機能(宿主granulysinの解析)
- ⑤ SNP解析(宿主要因説明)、結核菌SNP解析(結核菌個別化)
- ⑥ 新しい化学療法剤の効果 (XDR-TB)と臨床応用

- 新しい結核ワクチン (多剤耐性結核治療 ワクチン)
- (a)アラス
 - (b)サル
 - (c)フィリピンと共同研究
 - (c)SCID-PBLnu