

- 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. 第 84 回結核病学会総会 2009 年 7 月 2, 3 日 北海道. 結核 (2009.05)84 巻 5 号 Page403
21. 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 富田元久, 和田崇之, 岩本朋忠, 坂谷光則. リファンピシンとリファブチンの抗抗酸菌活性ならびに *mpoB* 遺伝子変異の関係. 第 84 回結核病学会総会 2009 年 7 月 2, 3 日 北海道
 22. 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, 西松志保, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司. 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 (カニクイザル感染系を用いて). 第 79 回実験結核研究会総会 2009 年 7 月 1 日 北海道
 23. 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, 井上義一, 吉田栄人, 中島俊洋, 金田安史, 坂谷光則. 結核に対する新しい治療ワクチン (Hsp65+IL-12 DNA) の開発. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月 12 日-14 日 東京. 日本呼吸器学会雑誌 (2009.05)47 巻増刊 Page291
 24. 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, 吉田栄人, 中島俊洋, 坂谷光則, 金田安史, E. V. Tan, D.L.C. Paul Saunderson, , 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治療ワクチン開発: HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月 12 日-14 日 東京 日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490)47 巻増刊(2009.05) Page291
 25. 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, 西松志保, 井上義一, 吉田栄人, 中島俊洋, 金田安史, 坂谷光則. 超薬剤耐性結核に対する新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12 DNA ワクチン) 開発. 第 63 回国立病院総合医学会 2009 年 10 月 23 日~24 日 仙台
 26. 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, 西松志保, 井上義一, 吉田栄人, 中島俊洋, 坂谷光則, 金田安史, E.V.Tan, E.L.C.DelaCruz 5), Paul Saunderson, 岡田全司. ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた, 新しい結核治療ワクチン (HSP65 DNA + IL-12 DNA) 開発研究. 第 63 回国立病院総合医学会 2009 年 10 月 23 日~24 日 仙台
 27. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Tatsuji Nomura. Induction of CTL and anti-tumor effect by recombinant granulysin and granulysin DNA. 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 1 日~10 月 3 日 横浜
 28. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani. A novel therapeutic and prophylactic vaccine (HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis using the *Cynomolgus* monkey model. 第 44 回日米合同会議 2009 年 7 月 29, 30 日 福岡
 29. 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, 西松志保, 関根有紀, 小林信之 (、豊田恵美子, 下内昭, 加藤誠也, 星野斉之, 坂谷光則. 輸入感染症としての本邦における外国人結核に対する調査研究. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 2010 年 4 月 25 日 京都
 30. 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. 日本公衆衛生学会総会抄録 67 回. 582.2008
 31. 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ン, グラニューリン 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. 日本癌学会総会記事 67 回. 444-445. 2008
 32. 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. 結核. 83(9):658. 2008
 33. 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. 結核. 83(9): 65. 2008
 34. 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. 結核. 83(9): 65. 2008
 35. 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. 結核. 83(9): 658. 2008
 36. 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. 結核. 83(9): 657. 2008
 37. 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. 結核. 83(9): 636-637. 2008
 38. 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, TanE.V., DeraCruzD.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. 日本呼吸器学会雑誌. 46: 239. 2008
 39. 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. 結核.

- 83(4): 401-402. 2008
40. 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, 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). 結核. 83(4): 401. 2008
 41. 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
 42. 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. 2008年4月24・25日
 43. 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, 栖原里佳, 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. 2008年6月15~17日
 44. 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. 2008年10月17日
 45. 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. 2008年10月17日
 46. 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 2008年12月1~3日
 47. 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 2008年12月1~3日
 48. 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, ⁶Esteriina 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)
 49. Masaji Okada.: A novel PROPHYLATIC AND THERAPEUTIC vaccine (HVJ - envelope/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model. ICWO. 2008, 9/23~25. 6th ICWO (Italia, Milan)
 50. 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. 2008, 9/23~25.
6th ICWO (Italia, Milan)

H. 知的財産権の出願・登録状況

- (予定を含む)
1. 特許取得 (出願中)
 2. 実用新案登録
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

〔I〕日本・中国・韓国・台湾分子疫学共同研究

研究分担者 加藤 誠也 結核予防会結核研究所 副所長
研究協力者 前田 伸司 結核予防会結核研究所 抗酸菌リファレンス部
結核菌情報科 科長

研究要旨

近年、日本から中国、韓国、台湾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、台湾において結核菌の分子疫学（型別）担当者で共通の反復配列多型（VNTR）型別システムの構築を目指し、共同研究を開始した。共有できる VNTR ローサイ選択のため、最初に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、韓国、日本では、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。しかし、各国で広まっている北京型結核菌の遺伝的背景が異なり、それぞれの国では Modern 型、RD181 陽性 Ancient 型、RD181 陰性 Ancient 型が多いことが明らかになった。そのため、最適な VNTR ローカスは、各国で異なることが予想された。このことからすべて共通な VNTR 解析システムを構築するのではなく、解析のコアとなる 10 箇所の VNTR ローサイ（MIRU-10、MIRU-26、MIRU-31、ETR-A、VNTRs-0424、1955、2163b、3155、4052、4156）を選択した。さらに、一塩基多型（SNPs）分析を利用した結核菌の遺伝系統に関する情報を加えることで、注目している結核菌が海外で広まっている可能性が高い型なのか、正確・迅速に判定することができる総合的な型別システム構築を進めている。

A. 研究目的

近年、日本から中国、韓国、台湾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、分析ローカス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、共通のローカスで結核菌の型別を行う必要がある。そのために日本、中国、韓国、台湾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た。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 ローサイを決定することにした。また、各国で広まっている結核菌の遺伝系統を解析するための一塩基多型（SNPs）解析システムの構築に関する研究も開始し、VNTR 法と SNPs 法を組み合わせた結核菌の型別システムの構築を進めている。共通の型別システムを構築し、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等の型別情報を共有することができる。

B. 研究方法

各国で広まっている結核菌型や型別法に関する研究状況について発表してもらい、今後進める共同研究について議論した。VNTR 分析におけるローカスの選択は、各国で実際に分析に使っているローカスの内で共通な箇所を選択した。そして、各国において特定地域で一定期間内に分離された結核菌 30-100 株程度について VNTR 分析を行い。得られた VNTR プロファイルは、BioNumerics プログラムを用いて minimum spanning tree (MST) 解析を行った。また、系統別に報告されている SNPs を精

査し、非北京型、北京型 (Modern)、北京型 (Ancient) を区別できる SNPs 部位を選択した。このように、結核菌の遺伝系統情報と VNTR 解析による型別情報を組み合わせることで、各国で広まっている結核菌の特徴や違いについて検討した。

C. 研究結果

VNTR システムのコアとなるローサイ：VNTR 分析では、ローカスの選択が非常に重要で、どのローカスを何箇所、解析するかで本型別法の分解能は大きく左右される。米国疾病予防管理センターでは、Mycobacterial interspersed repetitive units (MIRU) の 12 箇所、ヨーロッパ諸国ではフランスパスツール研究所の Supply らが報告した Supply (15)-あるいは Supply(24)-VNTR システムが、新しい結核菌の型別法として採用されている。ヨーロッパ諸国では、この Supply(15)-VNTR を用いて結核菌の型別情報のデータベース化が進められている。しかし、東アジア諸国では、米国、ヨーロッパ諸国と広まっている結核菌の遺伝子型が異なり、北京型結核菌が結核全体の 7~8 割を占めている。日本国内の結核菌を MIRU(12)および Supply(15)-VNTR で分析すると大きなクラスターが形成し、これらの VNTR 分析システムでは、北京型結核菌に対する分解能が低いことが判明している。そのため、北京型結核菌を効率良く型別できる VNTR システムを構築する必要がある。

同じ北京型結核菌でも、NTF 領域に IS6110 が挿入されている“Modern 型”と挿入されていない“Ancient 型”の 2 つに大きく区分される。中国（北京）、香港、ベトナム、ロシアおよびヨーロッパ諸国では Modern 型が 75-95% を占めているのに対して、日本や韓国では 70-80% が Ancient 型であり、諸外国で広まっている北京型株と異なる型の結核菌が広まっていることが判明した。韓国国内で分離された

80 株分析したところ、進化の過程で NTF 領域に IS6110 が挿入される前に生じる RD181 領域欠損という事象が生じていない RD181 領域陽性株の割合が高いことが判明した。つまり、東京都内で分離された株では 87 株の Ancient 株中 17 株 (20%) であるのに対して、韓国内で分離された株では 46 株の Ancient 株中 29 株 (63%) が RD181 陽性株だった。このように結核菌の遺伝的背景が各国で異なることから、最適な VNTR システムは各国で異なることが想定された。そこで、共通に利用できるコアとなる VNTR ローサイを選択することにした。

選択したローサイの VNTR 結果を用いた MST 解析：各国の施設で現在実際に分析しているローカスを調査して、共通な 10 箇所のローサイ (MIRU-10、MIRU-26、MIRU-31、ETR-A、VNTRs-0424、1955、2163b、3155、4052、4156) を選択した。また、最初に精度管理用 DNA を送付して、各ローカスにおけるコピー数定義の違いを確認した後、VNTR 分析結果の比較を進めた。日本、韓国、中国 (上海) で一定期間に分離された結核菌 (30-100 株) について 10-locus VNTR 分析し、MST 解析を行った。それぞれの国で広まっている主要な結核菌型は異なるが、本研究で選択した 10-locus VNTR で 3 つに大きく区分することができることが確認できた。つまり、中国、韓国、日本でそれぞれ広まっている Modern 型、RD181 陽性 Ancient 型、RD181 陰性 Ancient 型をそれぞれのグループに分けることが可能だった。

SNPs を用いた結核菌系統解析：本 VNTR システムは 10 箇所だけの分析なので、識別能はあまり高くないと考えられる。そのため、本 VNTR システムによる型別だけでなく、SNPs 分析による遺伝系統情報も加えることでさらに細かいサブグループに分けられると考えられる。そこで、結核菌を遺伝系統別に分けることができる SNPs 部位のどのローカスを使うか検討した。7 箇所の SNPs (台湾が提案した非北京型結核菌の分類)、10 箇所 SNPs (日本が提案した Ancient タイプ北京型結核菌の分類) 及び 3 箇所 SNPs (上海が提案した Modern タイプ北京型結核菌の分類) の合計 20 箇所の SNPs を候補とした。

これらの分析により、SNPs 分析で結核菌の遺伝系統さらに VNTR で系統内での亜型分析という 2 つの方法を組み合わせた東アジア諸国で利用可能な結核菌の型別システムが樹立できる。東アジアで共有できる型別システム構築により、国際的に感染が伝播している可能性が高いのか、それぞれの国内だけで感染が広まっているか推定することが可能となる。

D. 考察

ヨーロッパ諸国で広まっている株を対象に開発された Supply (15) -VNTR システムは、その識別能の低さから東アジアでは使われていない。東アジアの国で広がっている北京型結核菌は、それぞれの国で遺伝的背景が異なる株が広まっていることが判明した。中国 (北京や上海) の株は、Modern 型の割合が高く、日本のものと大きく異なることがわかった。また、韓国で広まっている結核菌は、日本の株と非常に似ていて Ancient 型が高い割合で検出された。しかし、同じ Ancient 型でも RD181 欠損が起

こっていない RD181 陽性株の割合が日本国内で分離された株より高いことが判明した。本研究で選択した 10 箇所の VNTR 分析結果を利用して MST 解析を行うと、中国、韓国、日本でそれぞれ広まっている北京型結核菌である Modern 型、RD181 陽性 Ancient 型、RD181 陰性 Ancient 型を各グループに区分することが可能だった。10 ローサイの VNTR 解析であるが、東アジア諸国で広まっている結核菌を効率よく遺伝的背景ごとにグループ化できる VNTR システムであることが分かった。また、SNPs 解析による系統解析情報も含めて解析することで、台湾のように北京型結核菌の頻度が低い国でも利用可能な型別システムとすることができた。

SNPs 法は、特定場所の塩基多型を調べる方法なので、薬剤耐性菌の検出のために利用されているラインプローブアッセイ法の原理・手法を利用し分析することができる。この塩基多型検出系で SNPs 解析ができれば、高価な分析機器が必要な DNA シークエンス分析や TaqMan 法を利用せず、簡便・迅速に結核菌の遺伝系統情報を調べることができる。今後、このような SNPs 検出システムを構築して、キット化する予定である。

遺伝系統情報と VNTR 法による型別情報を組み合わせることで、注目している結核菌が海外で広まっている結核菌の可能性が高いかどうか等、正確・迅速に推定することが可能となる。

E. 結論

東アジアの中国、韓国、台湾で結核菌の型別を行っている研究者と共同研究を進め、結核菌型別法として共通なコアとなる 10-locus VNTR システムを構築した。本 VNTR システムで解析した結果で MST 解析を行うと、中国、韓国、日本でそれぞれ広まっている北京型 Modern 型、RD181 陽性 Ancient 型、RD181 陰性 Ancient 型を各グループに区分することが可能だった。また、SNPs 解析を利用した遺伝系統に関する情報をさらに加えることで、注目している結核菌が海外で広まっている型なのか、推定することが可能となる。また、東アジア諸国で利用できる結核菌の総合的な型別システム構築を進めて遺伝子型情報を共有することができれば、近隣諸国で問題となっている病原性の高い結核菌や多剤耐性結核菌などの注意すべき高病原性結核菌の流入を早期に把握するためのシステムの確立が可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshiro Murase, Satoshi Mitarai, Isamu Sugawara, Seiya Kato, Shinji Maeda : Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*.: J Med Microbiol., 57: 873-880, 2008
2. 前田伸司、村瀬良朗、御手洗聡、菅原勇、加藤誠也 : 国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型 (VNTR) 分析システム -JATA (12) -VNTR 分析法の実際- , 結核. 83: 673-673, 2008
3. Ohkado A, Murase Y, Mori M, Hasegawa N,

Otsuka G, Nagamine M, Maeda H, Uchimura K, Ohmori M, Yamada N, Maeda S, Kato S, Mori T, Ishikawa N: Transmission of specific genotype streptomycin resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the Tokyo Metropolitan Area in Japan.: BMC Infect Dis., 9: 138, 2009

4. Kang HY, Wada T, Iwamoto T, Maeda S, Murase Y, Kato S, Kim HJ, Park YK: Phylogeographical particularity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in South Korea based on international comparison with surrounding countries.: J Med Microbiol., 59: 1191-1197, 2010

2. 学会発表

G. 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

〔Ⅱ〕東京における外国人結核の臨床像および外国人結核患者由来株の分子疫学解析

研究分担者	小林 信之	国立国際医療研究センター病院	呼吸器内科医長
研究協力者	切替 照雄	国立国際医療研究センター研究所	感染症制御研究部長
	安藤 弘樹	国立国際医療研究センター研究所	感染症制御研究部
	前田 伸司	結核予防会結核研究所	抗酸菌レファレンス部結核菌情報科
	中道 真仁	国立国際医療研究センター病院	呼吸器内科

研究要旨

わが国の結核患者における外国人結核の割合は増加傾向にあり、結核蔓延国からの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懸念されている。東京における最近の外国人結核の臨床的特徴、菌の薬剤感受性を知る目的で、国立国際医療研究センターで診療した外国人結核と日本人結核の臨床像および薬剤感受性について比較検討した。2007年以降に診療した113例の外国人結核の国籍は、以前の報告と同様に中国・韓国・フィリピンなどアジア諸国が多く、日本人結核と比較して年齢が低く、女性の割合が高いことが統計学的に示された。基礎疾患や肺結核の有空洞率、排菌量に関しては日本人結核と有意な差はみられなかった。薬剤耐性に関しては、外国人結核でRFP耐性およびMDRの率が有意に高いことが明らかとなり、今後わが国においてMDR対策を進めていく上で外国人結核対策は重要な課題であると考えられた。外国人結核の職業については、中国は学生が、フィリピンは主婦が、ネパール、ミャンマーは就業者が多いなど、国により背景因子に特徴のあることが示された。また、日本における国籍別の結核発病率が、母国の発病率に比べて高い国はネパールとモンゴルであり、低い国は韓国、ブラジル、ペルーであった。外国人結核由来菌株の分子疫学解析を実施し、RFLP解析から、全菌株の28.6%が相同性70%以上のクラスターIを形成することが判明した。MIRU-VNTR解析、スポリゴタイプングの結果、このクラスターを形成する菌株が全て北京型結核菌であり、新興株（モダンタイプ）であることが示された。一方で、他のクラスターを形成する菌株は非北京型結核菌だった。これらの結果は特定の菌株が特定の集団に蔓延している可能性を示唆している。

A. 研究目的

わが国の外国人結核は、先進諸国の場合と同様に増加傾向にあり、低い治療完遂率、高い薬剤耐性率などの問題が指摘されている。結核蔓延国では薬剤耐性率が高く、多剤耐性の率も高いため、外国人由来結核菌のわが国への持ち込みは新たな脅威として認識されている。国立国際医療研究センターは東京都新宿区に位置し、東京で発症する結核患者の多くを扱っているが、外国人の結核患者全体に占める比率は7-8%であり増加傾向にある（図1）。本研究では、外国人結核の背景因子、発見動機、治療の現状を把握することを目的に、当センターで最近経験した外国人結核の臨床的特徴について検討する。外国人結核の臨床像や菌の薬剤耐性における特徴を明らかにするために、日本人結核との比較を行う。また、わが国における国別の外国人登録者数と結核発病率、および母国の結核発病率について比較検討する。さらに、当センターにおいて入院加療を行った東京に在住している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。

B. 研究方法

国立国際医療研究センターにおいて2007年1月から2010年10月の間に診療した113名の外国人結核患者を対象として、性別、年齢、国籍、社会背景、基礎疾患、合併症、塗抹、培養、薬剤耐性、転帰などの臨床的特徴について調査した。2009年9月までの外国人結核患者85名の臨床像については、日本人結核患者（最近1年間に診療した271名）との比較検討を行った。結核菌の薬剤感受性に関しては、2004年1月～2009年11月に得られた外国人由来結核菌

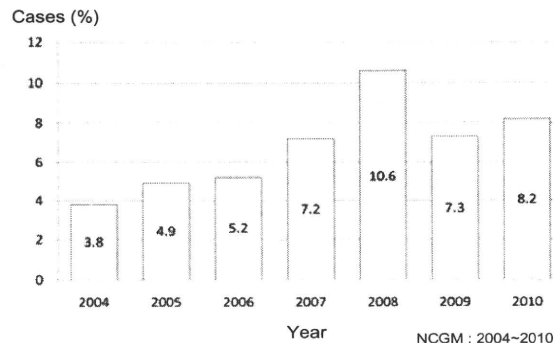


図1 国立国際医療研究センター結核病棟における外国人結核の占める割合

135株と日本人由来結核菌1613株について比較検討した。多剤耐性結核に関しては、外国人と日本人における臨床像の違いを検討した。外国人結核の職業については国により違いがあるかどうか、発見動機の違いがあるかどうか検討した。さらに、法務省入国管理局から発表されている平成21年末における外国人登録者統計を基に、わが国における国別の結核発病率を計算し、母国における結核発病率と比較した。

結核菌の解析には、2000年1月から2010年5月までに診療した外国人結核患者に由来する菌株を単離培養した。薬剤感受性試験はビットスペクトルSR（極東）もしくは1%小川培地を用いる比率法によ

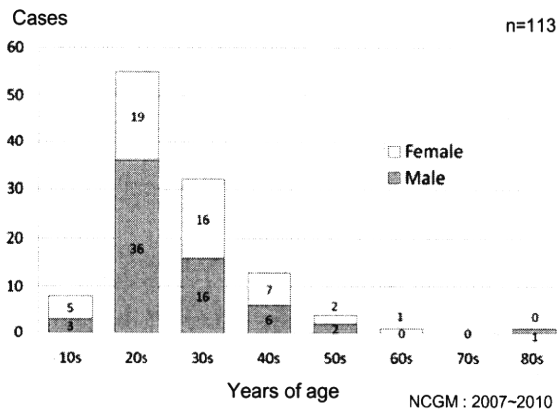


図2 外国人結核患者の年齢・性別による分布

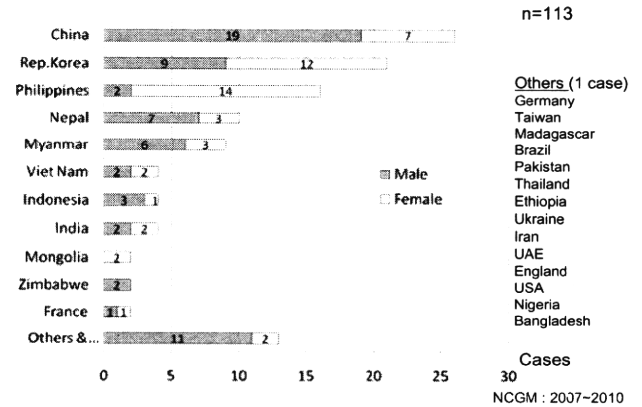


図3 外国人結核患者の出身国別分布

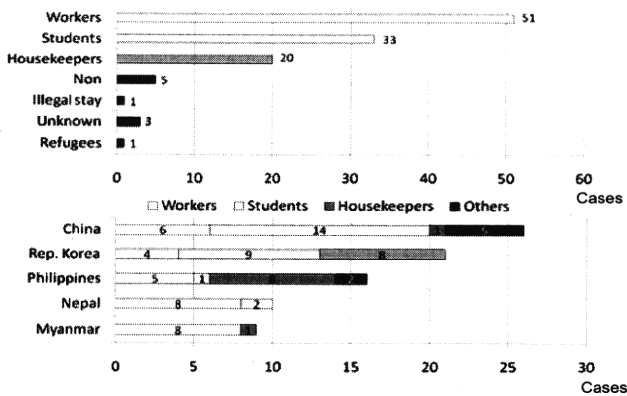


図4 外国人結核患者の職業

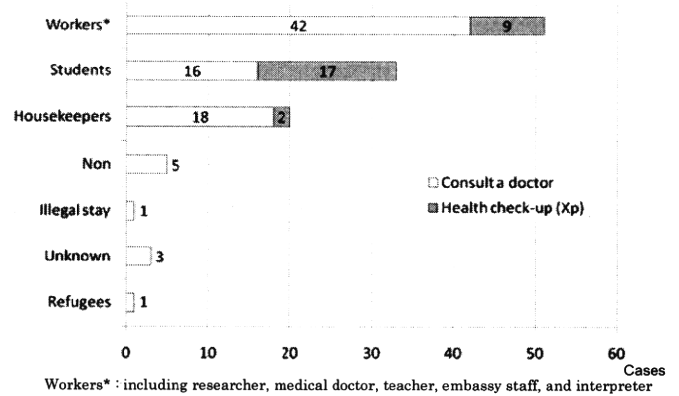


図5 外国人結核患者の発見動機と職業

て実施した。シーケンス解析は、各薬剤耐性遺伝子をPCR増幅した後、ダイレクトシーケンス法によって塩基配列を同定し、変異の有無を確認した。分子疫学解析としては、ゲノム抽出後、IS6110プローブを用いるRFLP(Restriction Fragment Length Polymorphism)解析とMycobacterial Interspersed Repetitive Unit (MIRU)を用いるVNTR(Variable Numbers of Tandem Repeats)解析を実施した。VNTR解析は結核予防会結核研究所の前田伸司先生に実施していただいた。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ために、クラスター解析を実施した。

C. 研究結果

2007年1月から2010年10月の間に診療した外国人結核患者は113名であった。年齢は20～30歳代の若年層が多く(20代48.6%、30代28.3%)、性別は女性が44.2%を占めていた(図2)。国籍は以前の報告と同様に中国が23.0%と最も多く、以下、韓国(18.6%)、フィリピン(14.2%)、ネパール(8.8%)、

ミャンマー(8.0%)の順に多く、アジア諸国が91%を占め、フィリピンではとくに女性が多かった(図3)。職業については就業者51名(45.1%)、学生33名(29.2%)、主婦20名(17.7%)の順に多く、中国では学生が、フィリピンでは主婦が、ネパール、ミャンマーでは就業者が多かった(図4)。発見動機については、健診による発見が学生では51.5%であるのに対し、就業者では17.6%と低値であった(図5)。結核診断時の入国年数は1年以内が31%を占めていた(図6)。治療については、治療完遂または治療中が69.9%、途中帰国が16.8%、脱落が4.4%、死亡は0.9%(1名:不法滞在)であった。脱落者5名のうち、4名は日雇、1名は学生であった(図7)。

外国人結核の特徴を明らかにするために、臨床的事項について日本人結核と比較した(表1)。2010年4月までの外国人結核患者102名のうち、肺結核は83名で結核全体の81.3%を占め、そのうち排菌陽性は81.9%、塗抹陽性は56.6%、有空洞率は45.8%であった。肺外結核では頸部リンパ節結核と胸膜炎が多かった。日本人結核と比較した結果、外

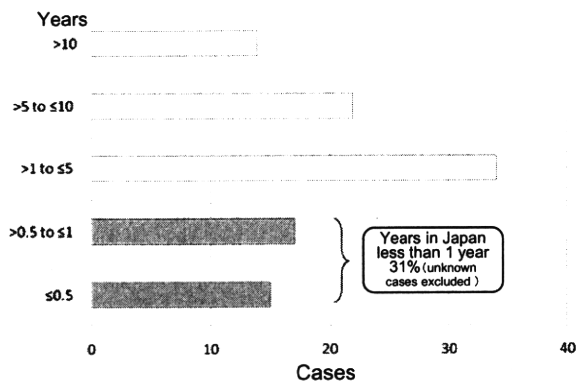
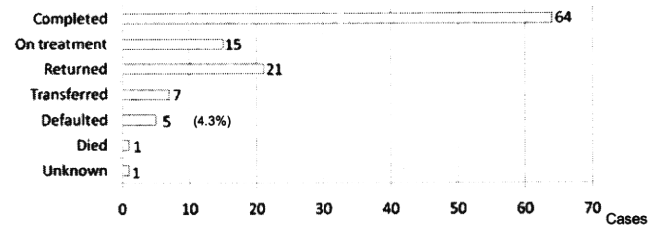


図6 結核診断時の入国年数



Treatment outcome	Country of origin	Sex/Age	Occupation
Defaulted	Nepal	F/26	Part-time job
	Iran	M/44	Part-time job
	Philippines	F/20	Service worker
Died	Rep. Korea	M/29	Student
	Myanmar	M/26	Part-time job
Died	China	M/27	Illegal overstay

図7 外国人結核患者の治療成績と治療脱落例

表1 外国人結核患者と日本人結核患者の臨床像の比較

Variable	Japanese-born (n=270)		Foreign-born (n=102)		P value*
	n	(%) or median (interquartile range)	n	(%) or median (interquartile range)	
Sex					
	Male	209 (77.4%)	57 (55.9%)		
	Female	61 (22.6%)	45 (44.1%)		<0.001
Age		58 (38-70)	29 (25-38)		<0.001
Pulmonary		249 (92.2%)	83 (81.3%)		0.003
	smear-positive	135 (50.0%)	47 (56.6%)		0.495
	culture-positive	218 (80.7%)	68 (81.9%)		0.289
	cavitary lesion	109 (40.4%)	38 (45.8%)		0.685
Extra-pulmonary		77 (28.5%)	32 (31.4%)		0.470
Diabetes Mellitus		18 (6.7%)	2 (2.0%)		0.073
HIV		8 (3.0%)	5 (4.9%)		0.356

*Continuous Variables: Mann-Whitney U
Categorical Variables: chi squared or Fisher's exact test

表 2 外国人結核患者と日本人結核患者の薬剤耐性の比較

Drug	Proportion of Drug Resistance			Odds Ratio [†] (95%CI)	Age, sex adjusted Odds Ratio [†] (95%CI)
	Total	Japanese	Foreign-born		
INH 0.2	94/1720	5.4% (86/1589)	6.1% (8/131)	1.14 (0.46-2.41)	0.97 (0.44-2.12)
RFP 40	16/1721	0.8% (12/1590)	3.1% (4/131)	4.14 (0.96-13.9)*	6.34 (1.58-25.6)**
SM 10	141/1721	8.1% (130/1589)	8.8% (11/132)	1.02 (0.48-1.96)	0.73 (0.37-1.43)
EB 2.5	14/1718	0.8% (12/1586)	1.5% (2/132)	2.02 (0.22-9.21)	3.47 (0.6-20.1)
KM 20	9/1722	0.6% (9/1590)	0% (0/132)	0	0.99 (0.96-1.03)
LVFX1.0	9/1721	0.5% (8/1589)	0.8% (1/132)	1.51 (0.03-11.4)	1.0 (0.11-9.0)
INH/RFP	9/1711	0.4% (6/1589)	2.3% (3/131)	6.18 (0.99-29.3)*	7.31 (1.3-41.2)*

[†] Odds Ratio: Fisher exact test

Adjusted Odds Ratio: Logistic regression analysis

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表 3 国立国際医療研究センターにおける外国人 MDR-TB

Age Sex	Natio nality	Time in Japan	Occup ation	Ca vity	HIV	Sm ear	Treatment		outcome
30 F	China	3 yr (illegal stay)	Student	-	-	+	retreat ment	1 w in hospital	Escaped
37 M	Myan mar	7 yr (illegal stay)	Part- time job	-	+	+	retreat ment	4 mo in hospital	Return to his own country
25 F	China	3 yr	Student	-	-	+	new	12 mo treated	Completi on
44 F	China	unknown	House wife	-		-	unkno wn		Return to her own country
24 F	China	3 mo	House wife	-	-	-	retreat ment	treating	Transferre d

*NCGM: National Center for Global Health and Medicine

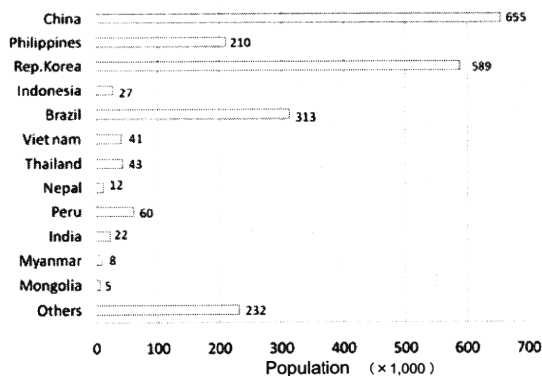


図 8 国籍別の外国人登録者数 (約 222 万人) : 法務省入国管理局 (2008 年末)

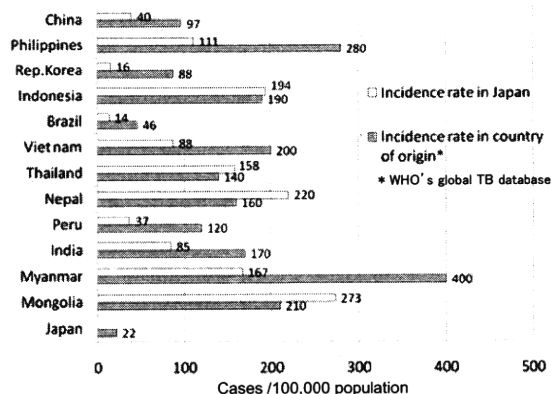


図 9 外国人結核患者の日本と出身国における発病率

国人結核では年齢が有意に低く ($p < 0.001$)、女性が有意に多かった ($p < 0.001$) が、糖尿病、HIV の合併率、排菌陽性率、塗抹陽性率、有空洞率では両者の間に差はみられなかった。結核菌の薬剤感受性に関しては、最近 6 年間に得られた外国人由来株と日本人由来株について解析した結果、外国人由来株では RFP 耐性および多剤耐性が有意に高く、性・年齢で補正後のオッズ比は、RFP 耐性で 6.34、多剤耐性では 7.31 であった (表 2)。MDR-TB 症例の臨床像について外国人と日本人の比較を行った。例数は日本人 6 名、外国人 5 名 (外国人は 2003 年以降) と少ないため検定はしていないが、外国人では若年で女性に多い傾向がみられた (表 3)。初回 MDR は外国人 1 名、日本人 2 名、HIV 陽性は外国人で 1 名、日本人 0 名、塗抹陽性は外国人 1 名、日本人 3 名であった。

平成 21 年末現在における外国人登録者数は 2,186,121 人であり、国籍別では中国が最も多く 31.1% を占め、以下、韓国・朝鮮、ブラジル、フィリピン、ペルー、米国と続いている (図 8)。これに対して、「結核統計 2008」によると、外国人の結核患者数は、中国、フィリピン、韓国、インドネシア、ブラジル、ベトナム、タイの順に多かった。わが国における結核発病率を国別に計算すると、母国の発病率に比べて比較的高い国はネパール、モンゴルであり、比較的低い国は韓国、ブラジル、ペルーということがわかった (図 9)。

分子疫学解析は、2000 年 1 月以降に診療した外国人結核患者のうち 91 株について完了した。薬剤感受性試験の結果は 86 株が INH と RFP に感受性、INH 耐性 2 株、RFP 耐性 1 株、多剤耐性 2 株であり、外国人結核患者由来結核菌における薬剤耐性化の集

積はみられなかった。分子疫学解析については、IS6110-probed RFLP 解析から、91 株のうち 26 株 (28.6%) が相同性 70% 以上のクラスター I を形成することが判明した (図 10)。MIRU-VNTR 解析、スポリゴタイピングの結果、クラスター I を形成する菌株は全て北京型結核菌であり、新興株 (モダンタイプ) であることが示された (図 11-13)。また、クラスター I を形成する菌株が分離された患者の国籍は 23% が韓国籍、37% が中国籍であった (図 14)。一方でクラスター II を形成する菌株は非北京型結核菌だった。以上の結果から、解析対象では薬剤耐性が集積していることはなかったが、分子疫学解析から、特定の菌株が蔓延している可能性が示唆された。

D. 考察

当センターにおいて最近 4 年間で診療を行った外国人結核患者は、20~30 歳代の若年者が多く、女性の割合が日本人結核患者と比較して多くみられたが、この傾向は以前の調査とほぼ同様の傾向であった。国籍については、全国調査と比べると韓国が 2 番目に多くなっているが、これは当センターの近くに新宿区の韓国人居住地があるためと思われる。職業に関しては、中国では学生が、フィリピンでは主婦が、ネパールやミャンマーでは就業者の割合が高く、国により特徴のあることが示唆された。発見動機については、学生の結核は約半数が健康診断で発見されているに対し、就業者では健診による発見が 18% 程度と低かった。以上のように外国人結核といっても、その臨床像は出身国による違いがあることは興味深く、その点をふまえた結核対策を立てる必要があると思われる。合併症については外国人で HIV が多く、糖尿病が少ないことが予想されたが、統計学的な解

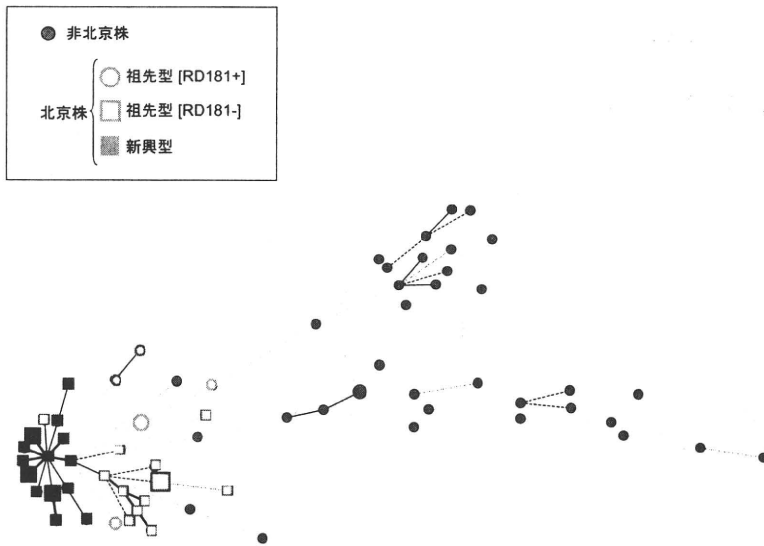


図 11 VNTR 解析とスポリゴタイピングとの関係

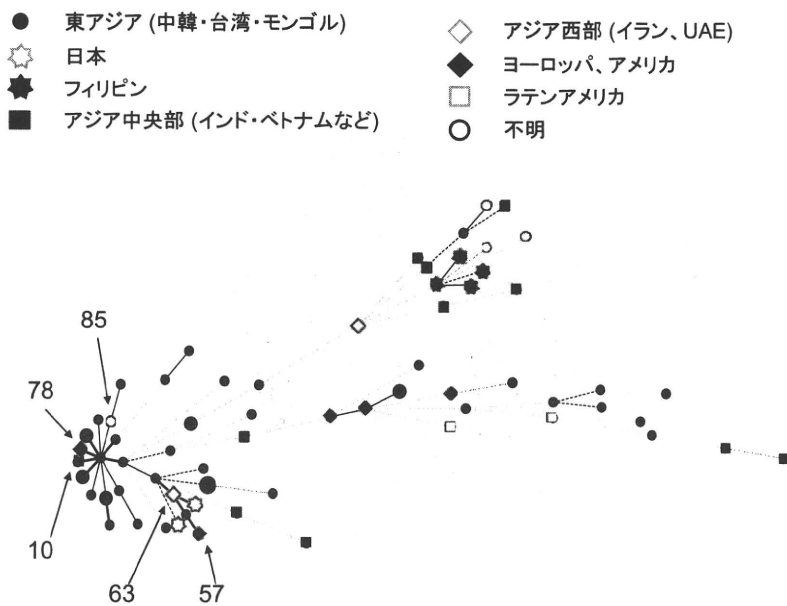
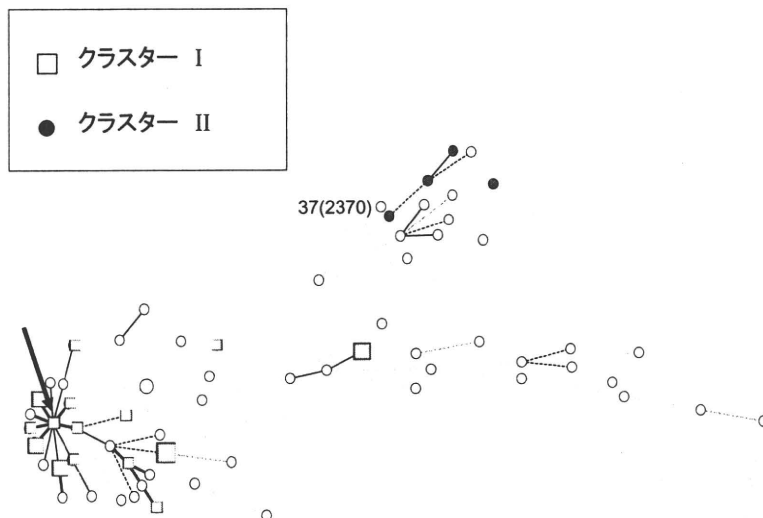


図 12 VNTR 解析と患者出身国との関連



クラスターIを構成している株は北京型の新興型である

図 13 VNTR 解析と RFLP クラスターとの関連

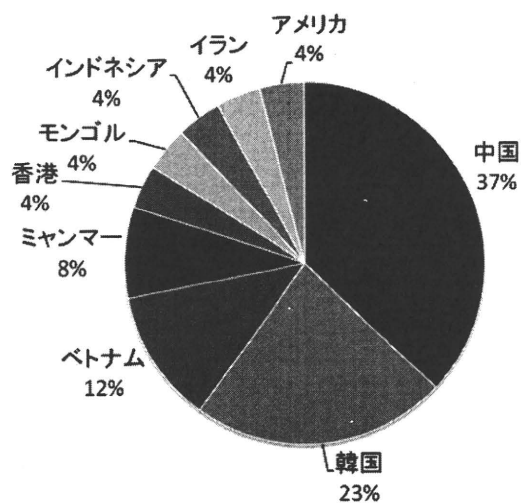


図 14 クラスター I を形成する菌株が分離された患者の国籍とその割合

析結果としては日本人と差はみられなかった。排菌量についても両者に差はみられなかった。薬剤耐性に関しては最近6年間の菌株について検討した結果、外国人株では日本人株と比べてRFP耐性とMDRが有意に高率であることが明らかとなった。今回の研究結果は、今後のわが国における「輸入感染症」としてのMDR-TBの脅威について懸念されるところである。治療中断例は以前と比べて少なくなっており、病院と保健所の連携、DOTSの徹底、通訳・パンフレットなどのツールの使用が外国人結核の治療脱落の防止に寄与したことが示唆される。しかし、発見が遅れて死亡してしまった症例（27歳男性、中国人、不法滞在）があり、上記対策からすり抜けてしまう例のあることが問題となった。

日本における外国人登録者数の多い国ほど、その国の結核患者数は多くなると予想されるが、日本における国別の結核発病率は明らかになっていない。法務省入国管理局による「外国人登録者数」は約220万人（2008年）であるが、国別の登録者数の順位と結核発病者数の順位は一致していない。これには母国の結核感染率の違いのほか、年齢や日本での居住年数も関連していると思われる。日本における韓国、ブラジル、ペルー出身者の結核発病率は、母国における発病率よりも低いことは興味深い。

分子疫学解析から、外国人結核患者の中でモダンタイプの北京型結核菌が蔓延している可能性が示唆された。また、これら菌株が分離された患者の国籍は韓国籍・中国籍が過半数を占めた。引き続き全体像解明のため分子疫学解析を実施していく。また、今後の課題として、VNTR解析における標準法の確立が挙げられる。現在、米国疾病管理センターで採用されている方法と、日本独自のJATA (12)-VNTR法がある。本研究ではJATA (12)-VNTRを採用しており、解析結果を他国で実施されたものと直接比較することができない。プロトコール作成も含めて検討していく必要がある。

E. 結論

国立国際医療研究センターにおける外国人結核患者は、日本人結核と比較して年齢が低く女性が多いこと、RFP耐性およびMDRの率が有意に高いことが統計学的に明らかとなった。肺結核の画像、排菌量に関しては両者の間に有意な差はみられなかった。外国人結核患者の職業や発見動機は出身国により違いのあること、日本における結核発病率は、韓国、ブラジル、ペルーでは母国の発病率に比べて低いことが示された。分子疫学解析から、外国人結核患者の中でモダンタイプの北京型結核菌が蔓延している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando H, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Downregulation of katG expression is associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Mol Microbiol*, 79(6):1615-

1628, 2011.

2. Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Evaluation of a line probe assay for rapid detection of gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Med Microbiol*, 60(Pt 2):184-188, 2011.
3. Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi JI, Kato S, Mori T, Kirikae T. Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect*, 16(8):1164-1168, 2010.
4. Ando H, Kondo Y, Suetake T, Toyota E, Kato S, Mori T, Kirikae T. Identification of katG mutations associated with high-level isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(5):1793-1799, 2010.

2. 学会発表

1. Kobayashi N. Foreign-born TB cases in Japan. Japan-Russia International Workshop 2010. The 54th ISTC Japan Workshop. Tokyo, May, 2010.
2. Kobayashi N, Nakamichi S, Morino E, Takasaki J. Clinical features of foreign-born TB patients in Japan. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference. Nara, October, 2010.
3. Kirikae T: Genetic diagnosis of multi-drug resistant tuberculosis, Japan-Russia International Workshop 2010: The 54th ISTC Japan Workshop, May30, Tokyo.
4. Kirikae T: A line probe assay for rapid detection of multidrug-resistant Tuberculosis. 14th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim: US-JAPAN Cooperative Medical Science Program, October 5, 2010 Penang, Malaysia.
5. Ando H, Kato S, Mori T, Kirikae T. Down-regulation of katG expression is associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. 110th General Meeting of the American Society for Microbiology, U-3153, USA, May, 2010.
6. 切替照雄：遺伝子診断最新情報；シンポジウム「今日多剤耐性結核（MDR）最新情報」。平成22年度全国結核対策推進会議、平成23年3月4日、東京。
7. 小林信之, 石井 聡, 高崎 仁, 仲 剛, 飯倉元保, 平野 聡, 放生雅章, 杉山温人, 工藤宏一郎. 一般病棟入院後に判明した肺結核症例に関する検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月, 2010.
8. 小林信之, 石井 聡, 高崎 仁, 仲 剛, 飯倉元保, 放生雅章, 杉山温人, 工藤宏一郎. 一般病棟に入院した後に診断された肺結核症例とその傾

向に関する検討. 第 85 回日本肺結核病学会総会, 京都, 5月, 2010.

9. 中道真仁, 小林信之, 石井 聡, 堀尾雄甲, 平石尚久, 水谷友紀, 高崎 仁, 仲 剛, 飯倉元保, 放生雅章, 杉山温人, 工藤宏一郎. 結核診断における QFT-2G 検査の有用性に関する検討. 第 85 回日本結核病学会総会, 京都, 5月, 2010.
10. 中道真司, 小林信之, 高崎 仁, 吉澤篤人, 放生雅章, 杉山温人, 工藤宏一郎, 森野英里子, 豊田恵美子. 当センターにおける在日外国人の多剤耐性結核. 第 84 回日本結核病学会総会, 東京, 2009 年 7 月.
11. 安藤弘樹, 加藤誠也, 森亨, 切替照雄. 新規イソニアジド耐性遺伝子の同定と機能解析ならびにラインプローブ法を用いた迅速遺伝子診断法の開発. 第 84 回日本結核病学会総会, 2009 年 7 月.
12. 安藤弘樹, 近藤裕司, 加藤誠也, 森亨, 切替照雄. イソニアジド耐性に関与する新規遺伝子変異の同定と機能解析. 第 79 回実験結核研究会, 2009 年 7 月.
13. 安藤弘樹, 末竹寿紀, 切替照雄. 結核菌における新規イソニアジド耐性遺伝子の同定と機能解析ならびに迅速遺伝子診断法の開発. 第 82 回日本細菌学会総会, 2009 年 3 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

国内特許

結核菌の薬剤耐性を判定するための方法および試験片

特許出願人: 国立国際医療センター総長、ニプロ株式会社 佐野實

発明者 : 切替照雄、安藤弘樹、末竹寿紀、近藤裕司

出願番号 : 特願2009-241023

出願日 : 2009年10月19日

国際特許

結核菌におけるイソニアジド感受性を検出するための方法および試験片(*furA* 主体)

特許出願人: 国立国際医療センター総長、ニプロ株式会社 佐野實

発明者 : 切替照雄、安藤弘樹、末竹寿紀、中村友彦

出願番号 : PCT/JP2009/062033

出願日 : 2009年7月1日

結核菌におけるイソニアジド感受性を検出するための方法および試験片(*fabG1* 主体)

特許出願人: 国立国際医療センター総長、ニプロ株式会社 佐野實

発明者 : 切替照雄、安藤弘樹、末竹寿紀、中村友彦

出願番号 : PCT/JP2009/062033

出願日 : 2009 年 7 月 1 日

外国人結核診療マニュアル（医療者向け）

はじめに

米国や西欧の先進諸国では結核蔓延国からの人口移動に伴い、結核患者の半数以上を外国出生または外国国籍の外国人が占めるようになってきた。そして、外国人結核では罹患率が高い、治療成功率が低い、薬剤耐性率が高いなどの問題を抱えている。わが国においても同様の傾向がみられ、近い将来、先進諸国と同様の課題に対面する可能性もあろう。外国人結核は高い感染率、受診の遅れ、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。このような外国人結核の諸問題に対し、わが国では様々な取り組みがなされてきたが、その現状はいかなるものであろうか？厚生労働科学研究班「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）では、最近の外国人結核の実態を把握し、適切な対応策を提示するための研究を行ってきた。本マニュアルは、その研究成果をもとに、外国人結核患者に対する適切な取り組み方をまとめたものである。この冊子が、外国人の結核医療に携わっている医療機関の皆さまにとって、少しでも参考になれば幸いである。

1. わが国における外国人結核の最近の動向

わが国における結核罹患率は低下してきているが、その中の外国人結核の比率は増加傾向にある（図1）。しかし、外国人結核の割合は先進諸国に比べては低く、増加しているといっても全結核の4%程度にすぎない。図2は日本全国の集計「結核の統計2010」に基づいて年齢分布を作成したものであるが、外国人結核は若年に多く、日本人結核との差は歴然としている。とくに、20歳代では4人に1人が外国人となっている。今回の研究班では調査票（外国生まれ、または外国国籍）を作成し、これを全国保健所527施設、国立病院機構施設54施設を含む、合計800施設に送付し、集計された2006年～2008年の2136例の外国人結核患者を対象として実態調査を行った。解析対象の外国人結核患者は、2006年は560名、2007年は599名、2008年は691名であり増加傾向であることを示唆している。図3は性別および年齢別分布を示すが、男性が45%、女性が55%と日本人とは逆に女性の割合が高くなっている。年齢別にみると男女とも20歳代にピークがあり全体の49%を占め、10代から30代までを加えると全体の79%になり、若年の結核患者が多数を占めている。国籍は中国、フィリピンが多く、この2か国で50%を占めており、次いで韓国、ブラジル、インドネシア、ベトナム、タイ、ペルー、ネパール、インドの

順となっている（図4）。都道府県別にみると、東京が最も多く、以下、神奈川、愛知、大阪、埼玉、千葉、岐阜、広島の間となっている（図5）。さらに、東京、神奈川、大阪では中国、韓国・北朝鮮籍が多く、愛知ではフィリピン、ブラジル、インドネシア籍が多く、神奈川ではベトナム籍が多い等、都道府県によって出身国に偏りのあることが明らかとなった。職業別では、常勤者（29%）、臨時雇用者（17.8%）、学生（14.5%）の割合が高く、とくに学生が多いのが外国人結核の特徴の一つと思われる（図6）。来日年数では3年未満が多く、母国での感染が疑われる（図6）。保険は何らかの形で保険に加入している人が72%、無保険が12%となっている。発見方法は学生や労働者などの定期健診の割合が低く、改善の必要性がある（表1）。結核の診断名は肺結核が77.3%であり、肺外結核としては胸膜炎、リンパ節結核が多く報告された。薬剤感受性検査を実施した症例では、INH単独耐性が11%、RFP単独耐性が4%と頻度が高く、新規治療例だけを抽出してもほとんど違いはなかった。多剤耐性結核は3.8%（38名）であり、日本人結核のデータより高い頻度を示している。多剤耐性結核の出身国は中国が17名で最も多く、韓国、ペルーが5名、その他フィリピン、インドネシア、ベトナムが各2名であった。治療成績については、治療完了が75.0%であるが、治療途中の帰国が15.8%も存在した（図7）。

2. 外国人結核の診療上の問題点

平成21年末における外国人登録者数は約220万人であるが、そのうち95万人ほどを占める永住者は、日本での生活が長く日本語にもほとんど不自由しない人たちである。他の外国人は非永住者として登録され、その内訳は日本人の配偶者等、定住者、留学、家族滞在、人文知識・国際業務、研修、技術、就学、技能、転勤などとなっている。さらに、その他にも不法残留者が11万人程度存在する。一般に外国人はどここの国であっても文化や言語の異なる社会の中で生活するため、医療を含む公的サービスを受けるのが難しい場合が多く、新しい社会に適応する過程において、困難な社会条件のなかで生活していることが多い。日本国内に居住している外国人は、日本より結核罹患率の高い国で出生したものが多く、入国時にすでに感染している人も多いと考えられる。

外国人結核の診療についてはこれまで様々な問題点が指摘されている。まず、受診の遅れとそれに伴う重症化である。言語の障害や文化・習慣の違い、医療情報の不足が指摘されているが、不法滞在者では経済的な問題や法的な問題への不安などが強く影響していると思われる。今回の調査では無保険者は

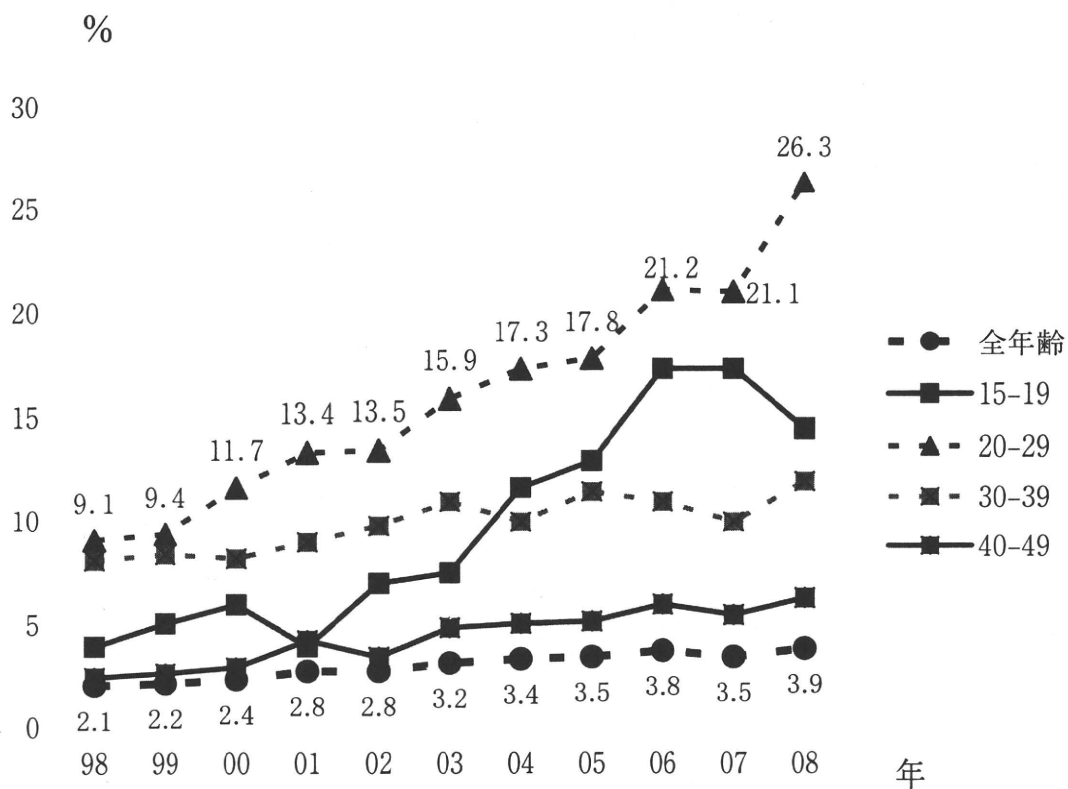


図1 新登録結核患者に占める外国人の割合、1998-2008年

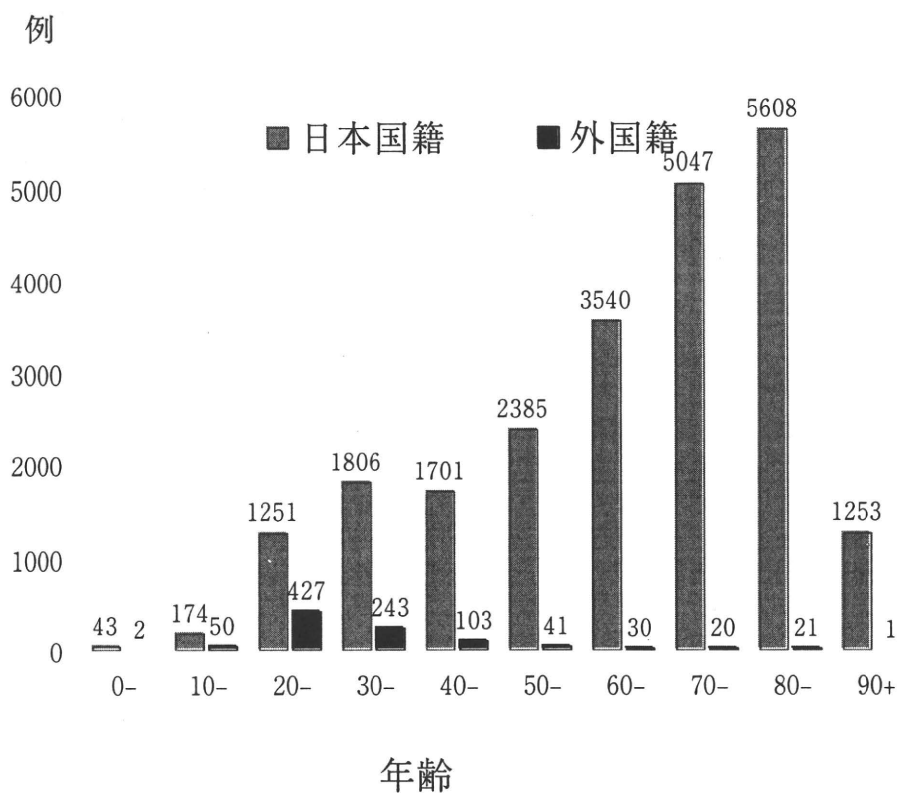


図2 2009年新登録結核患者数（全体で24,170名、うち外国籍938名）

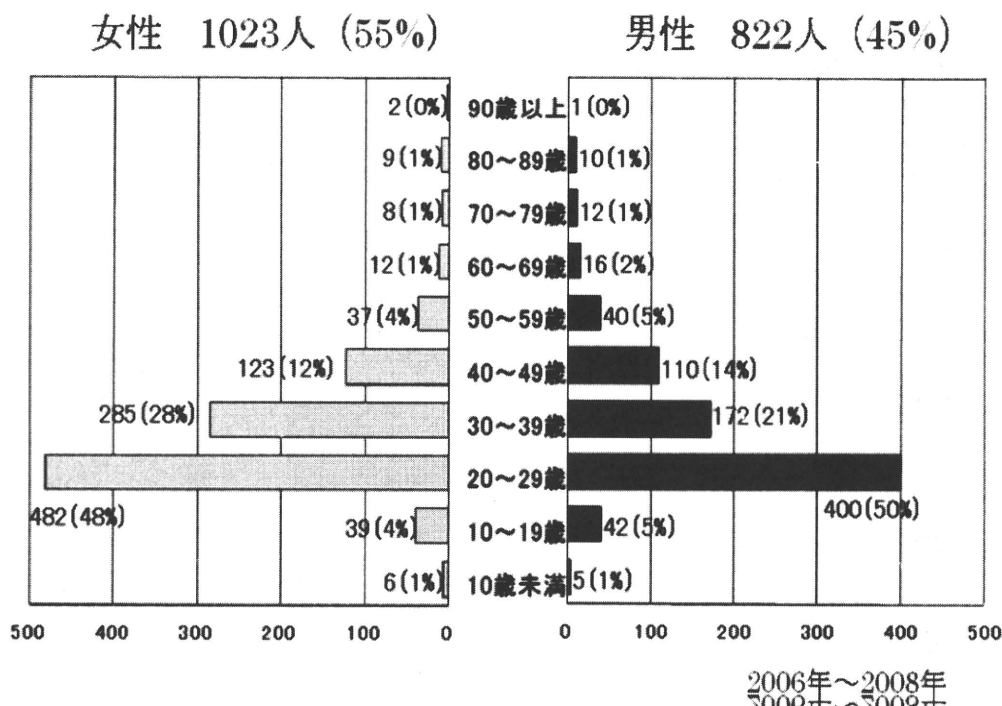


図3 外国人結核患者の性別、年齢別分布

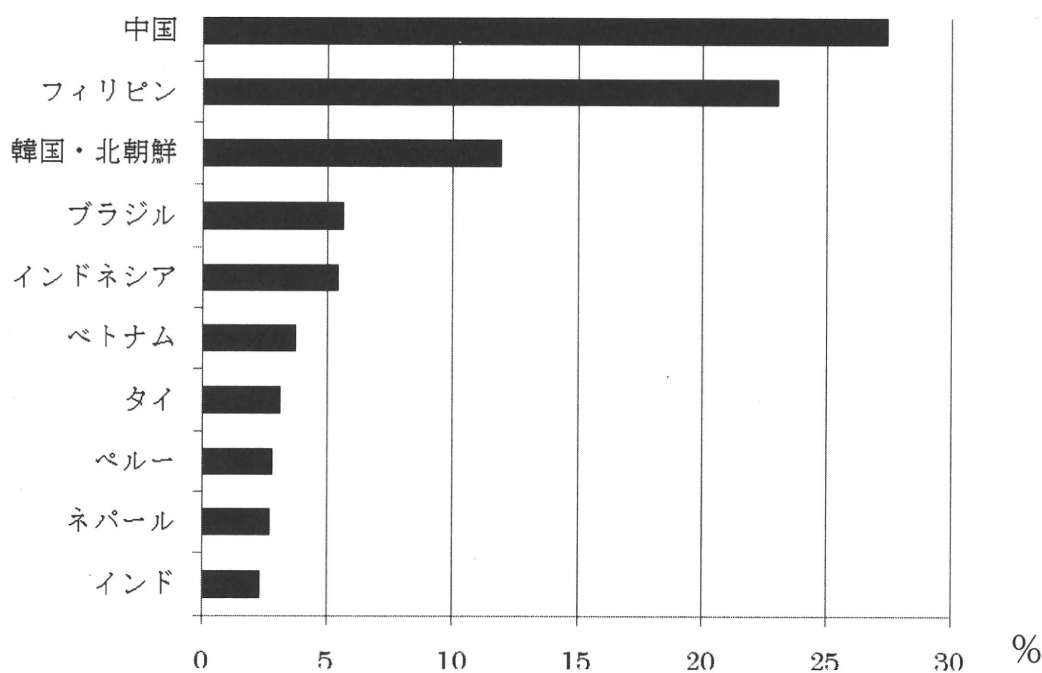


図4 外国人結核患者の国籍

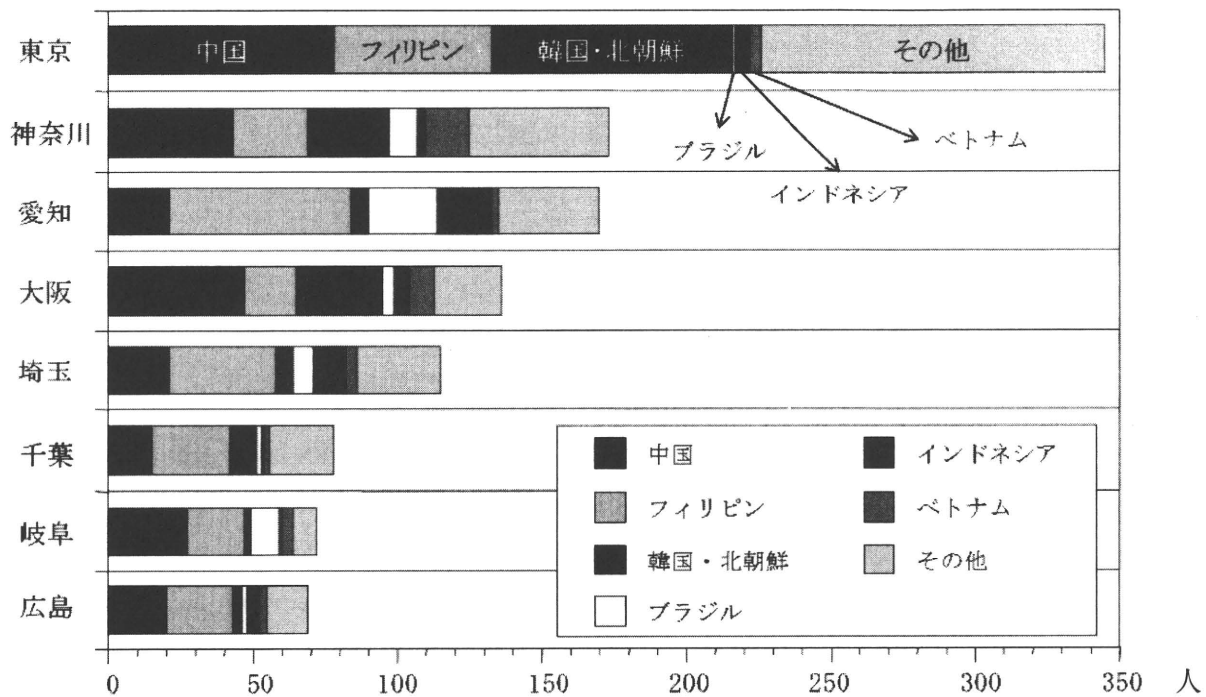


図5 都道府県別の外国人結核患者数

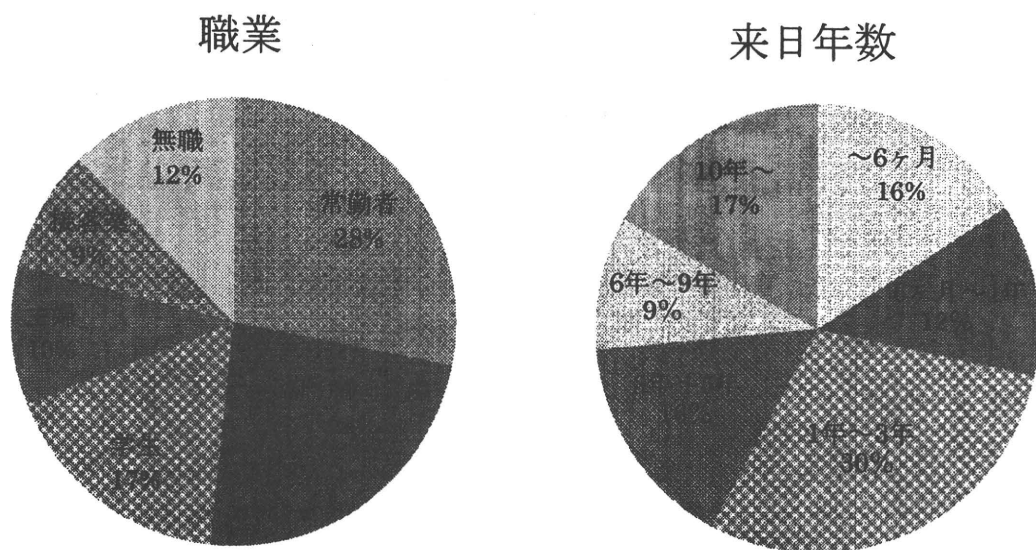


図6 外国人結核患者の職業と来日年数

表1 外国人結核患者の発見方法

発見方法	人数 (%)
医療機関受診	1232人 (67.1%)
学生	142人 (7.7%)
労働者	220人 (12.0%)
日本語学校	55人 (3.0%)
接触者検診	121人 (6.6%)
個別健康診断	44人 (2.4%)
外国人を対象の検診	14人 (0.8%)

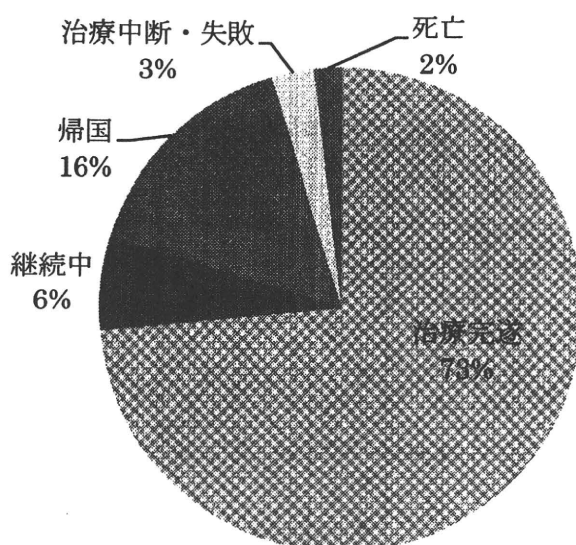


図7 治療転帰

12%であった。また、健診の機会に恵まれない企業が多いこと、雇用者側に結核に対する十分な知識がないことも指摘されている。診断のための検査に費用がかかるため、再診しなくなってしまう患者がいるのも問題である。

一般に途上国では経済的・社会的理由や医薬品の

供給の不安定さなどから治療中断が多く、耐性菌の出現しやすい環境にある。とくに多剤耐性結核菌(イソニアジドとリファンピシンに耐性)の検出率は、在留外国人の多い国では日本より高くなっており(図8、WHO: Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007)、多剤耐性菌

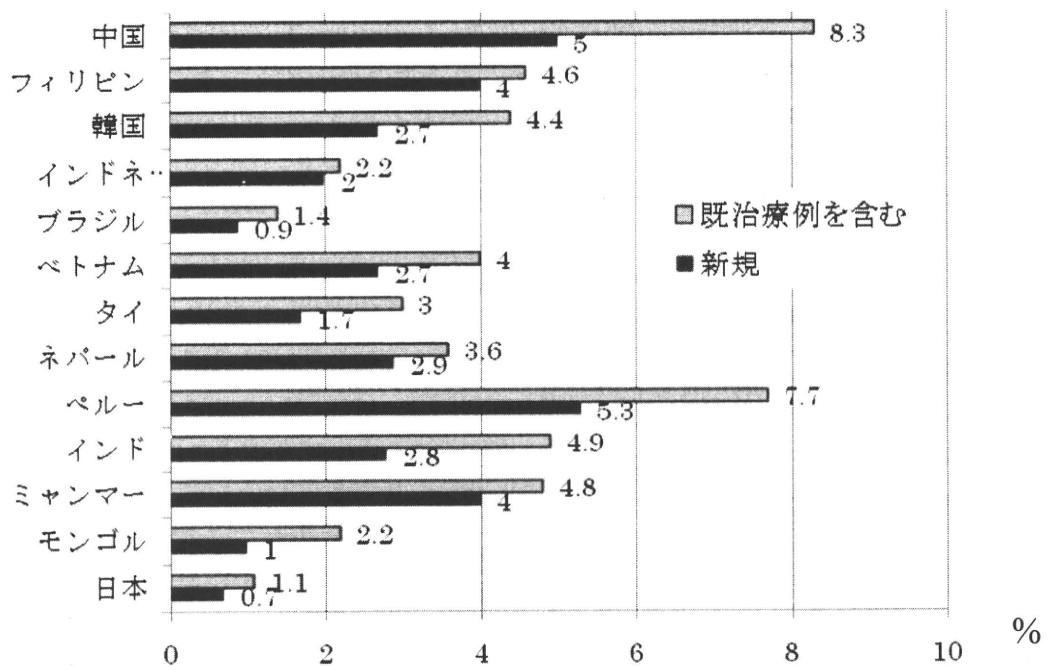


図8 結核菌の多剤耐性率

の日本への持ち込みは脅威として認識されている。今回の調査結果でも、INH 単独耐性が 11%、RFP 単独耐性が 4%にみられ、いずれも日本人結核の耐性頻度 (INH4.9%、RFP1.0%) よりも高く、多剤耐性結核の率 (3.8%) は日本人結核 (1.9%) より明らかに高い。

治療の中断も大きな問題である。DOTS の導入により治療完遂率は改善しているものの、不法滞在者を中心に治療脱落者は少なくない。その理由は、言語バリアーによるコミュニケーションの欠如、治療開始による自覚症状の消失や副作用のための治療中断・脱落、入院から外来治療に変わる際の医療費の増額による脱落などが多く、また、転居や帰国により治療が中断されることが多い。とくに帰国については、母国での結核診療体制が不十分であることが多く、母国の医療機関への引き継ぎができるかどうか、帰国後の治療が完遂されているかどうか、という点が明らかでない。

治療における患者本人の社会的・経済的な問題もある。結核治療は長期に及ぶため、患者の生活背景・生活習慣を踏まえた対応が必要である。保険に加入していない患者では感染症法による補助があるものの、就労ができないことによる経済的な負担・損失は大きい。

3. 外国人結核対策

① 定期健診

結核患者の早期発見のために最も重要な対策事業は定期健診である。外国人結核は、入国時にすでに感染していることが多いと推定されるため、入国時あるいは入国後早期に健診を行うことが重要である。とくに結核高蔓延国出身の外国人に対しては入国時の結核健診は必須である。そして、外国人を雇用する企業、外国人を受け入れる大学、専門学校、日本語学校では入職時、入学時に必ず胸部レントゲンによる結核検診を行うようにする。しかし、入国後半年以内に発見される結核は全体の 15%程度に過ぎず、1 度の健診だけでは不十分である。入国 1 年後 3 年以内、あるいは 5 年以内に発病するケースも多いため、毎年健診を実施することが推奨される。東京都では日本語学校就学生健診のほか、外国人結核健診、保険未加入者の外国人結核健診を実施して結核患者の早期発見に努めている。

② 潜在性結核感染者の発見と治療

接触者健診は、発病者の発見、潜在性感染者の発見と治療による発病防止、および感染源と感染経路の追及の上で必要である。外国人はとくに自国のコミュニティを作っていることが多く、徹底した接