

なことである。

1) BCG ワクチン副反応の発生動向を注視しながら高いワクチン接種率を維持する、2) 接触者健診の精度を維持するため、また有症状受診例に対する診断の遅れを防ぐため、一般小児科医を対象に小児結核感染・発病診断に関する正確な知識の普及に努める、小児結核の診断・治療に関する指針作りを進める、診断・治療に関する相談窓口を整備する、小児結核専門医を育成する、3) 発症に至った小児結核症例の予防可能性や診断・治療に関する課題を正確に把握し、臨床及び保健衛生の現場にフィードバックすることを目的に小児結核症例独自の登録システムを構築するなど。

② BCG 骨炎症例把握に向けた研究から

1) 一般小児の診療に当たる小児科医及び整形外科医に対して、BCG 骨炎に関する適切な情報提供・注意喚起を行い、早期の診断及び適切な治療につなげる、2) BCG 骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子等について正確な評価を行う、さらに増加する傾向が確認されれば、増加に至った要因について科学的な検討を行う等の取り組みが必要である。

③ BCG 接種計画とその効果に関する分析：小児期に実施する予防接種として BCG は不要との議論も聞かれるが、当分は継続する必要が明確になった意義は大きいと考えられる。

④ BCG 骨炎の発生頻度及び今後の検討課題に関する考察：生後 6 ヶ月未満での接種が骨炎発症に至るハイリスク要因の一つと考えられること、遠隔期での後遺障

害出現の可能性も考慮し全症例を成人に至るまで確実にフォローしていくことの必要性、国によるワクチン接種後副反応例の把握が不十分であった可能性がある。

⑤ 小児結核診療—新病院開設後 1 年の総括と問題点：保健所をはじめとする行政との連携が重要であり、小児結核の拠点病院として今後も診療の質を確保するためには、運用面でのさらなる工夫が必要である。

⑥ 第 8 回近畿小児結核症例検討会：平成 15 年度より継続して開催を重ね、今年度で第 8 回目となった。約 120 名の医師・保健師等が参加し、活発な討議を行った。

⑦ 第 1 回首都圏小児結核症例検討会の開催：首都圏 1 都 3 県を中心に約 100 名が参加し、小児結核の 4 症例について、対応が困難であった点や今後の課題等について議論し、経験を共有することができた。毎年小児結核症例検討会を開催することで、臨床現場と保健所における対応力が向上し、小児結核の減少につながると期待される。

⑧ 妊婦活動性結核の現状：妊婦に対する結核標準治療は妊娠経過への影響はなく、児への結核感染防止も図れるなど安全かつ有効と考えられた。児の個別の結核感染の危険性を考慮したうえで、感染・発病の評価を行う必要があると考えた。

(5) 免疫脆弱集団（高齢者・小児・HIV 等）における感染診断の評価

共同研究者から入手した抗原では休眠期結核感染を検出できるシステムの構築は困難であることが示唆された。

Fluorospot 法は、通常の ELISPOT 法に比較し複数のサイトカインを同時

に測定する場合は、格段に分析能が向上していることが示された。このシステムを用いた予備実験では古い潜在性結核感染者においては主に effector-memory T細胞と central memory T細胞が反応している可能性が示唆された。今後、IFN- γ 、IL-2 および TNF- α の産生動態を解析できる Fluorospot システムの開発を目指す。

(6) 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発

従来結核菌の毒力評価には試験管内での発育速度や、動物・細胞での感染・増殖性などの方法が用いられてきたが、全ては絶対評価系であるため、使用する動物や細胞の影響を受ける可能性が大きい。その点相対的評価系はあくまで標準菌に対する毒力の差をみるものであり、実験に使用するプラットフォームの影響が小さいと考えられる。

TaqMan probe による Real-time PCR の定量精度の問題から、目的とする精度が得られなかった。今後、少なくとも検出系の変更を考慮する予定である。

MODS を評価した結果、INH 及び RFP について高精度が示されており、これによって設定された薬剤濃度を用いて臨床検体について実施した検討でも同様であった。SM と EB については分離株でも耐性と感受性株の分離能が不十分であり、臨床応用には不適切と考えられた。これは一般の感受性菌と耐性菌の最小発育阻止濃度の差による影響があるものと考えられた。

(7) 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築

これまで1株あたり16本のPCRチューブが必要であったが、構築したシステムでは4本で済むことになる。サーマルサイクラーは96検体同時に処理できるので、1回で24検体を同時に処理できる。また、解析プログラムによるPCR産物の分子量からコピー数への換算が正確にできるようになった。また、本プログラムを利用することで、将来構築予定のデータベースへ登録のためのCSV形式での出力も可能となった。

(8) 日本版 DOTS の技術強化

①再発は、既往の治療が円滑に行われた場合とそうでない場合で非常に発生頻度に差がある。現行の治療終了後の管理検診や指導を一律に行う方式から、危険性の大きい後者の群に重点的な患者支援や教育を行う方法に変更を考慮する必要がある。

②「コホート観察」基準で判定された「治療成功」は判定後の予後がそれ以外よりも明らかに良好であり、判定の妥当性が支持された。コホート観察の「その他」に関しては、登録時菌陰性者か登録時以降の菌情報が得られないため、「治癒」「治療完了」と判定されなかったケースがほとんどで、予後から見ても「治療成功」と同様に扱えるものと思われた。

③「コホート検討会」は治療経過や治療成績、菌検査の確認、個々の対応困難な事例検討のみならず、地域における服薬支援活動の評価、結核医療の問題や地域連携体制の在り方などの検討が含まれる。日本版 DOTS 事業の精度保証のためにも質の高いコホート検討会の開催は必須である。

④服薬支援者の育成は各自治体で独自で取り組まれており、質の高いDOTSを行うためには全国共通の基本的な教材は重要である。次年度は作成したDVDの有用性評価を行う・

(9) 結核病床の実態調査

「結核に関する特定感染症予防指針」の改訂にあたって、厚生科学審議会感染症分科会結核部会等において、結核の医療提供体制の再編に関する議論が進められた。

都道府県の区域では、標準的な治療のほか、多剤耐性結核や複雑な管理を要する結核の治療を担う中核的な病院を確保するとともに、地域ごとに合併症治療を主に担う基幹病院を実情に応じて確保する等、地域医療の連携体制の整備を進めることの重要とされた。

一般医療に近い環境で結核患者を管理するに際して、長期入院になりがちな結核患者の人権の観点から入院施設のアメニティへの配慮も必要になる。このような状況を踏まえて「患者中心の医療提供体制」を望まれる。

既に、結核に対する院内感染対策としてや望ましい空調等の設備や結核患者の院内管理に関する資料が多数出されているが、1年間に約半数の自治体が県内での結核の院内感染を経験など、適切な対策を進める必要がある。

今回の調査結果からは、換気システムは多様で、施設管理者にも十分に把握されていない場合がしばしばであること。換気システムの管理は十分とは言い難いこと。感染防止のための患者の移動の制限や配慮も多様であること、長期入院にふ

さわしい室内面積やアメニティを持つ施設は極めて限られていること等々が明らかになった。これらのことは施設基準設定にあたって、経過措置や予算措置の必要性を示唆している。

(10) 院内DOTS業務量調査

本調査に参加した医療機関はDOTSに対して積極的に取り組んできた病院が多いと考えられ、成果の指標として用いた患者の理解度・満足度は「とてもそう思う。」と「そう思う」を合わせると多くの項目で概ね90%前後と高いレベルであった。

院内DOTSの方法は、『患者の内服するのを病院職員が直接確認している』は「全ての患者」と「一部患者」を合わせて95%で実施されており、理解度・満足度との相関も認められた。また、患者指導の教材としてDVD・ビデオの使用の有用性が示唆された。

適切な院内DOTS実施の要件として、服薬確認・指導の実施のほか、退院後の治療完遂に向けた集団や個別での患者教育、退院後の服薬支援に係る保健所との連携も含めて効果的に実施されることであり、そのためには多くの職種が協力的に関与する実施体制の整備強化は必須である。

以上のように良好な「院内DOTS業務」は「教育指導」、「服薬支援」、「連携」に関して医師、看護師、薬剤師、MSW等々がそれぞれの職種の特性・役割を反映する形で遂行されており、それによって患者の理解度・満足度が高くなることを示唆する結果が得られた。

結核患者においては合併症を持つ患者

が多いことも合わせて、適正な診療報酬上の評価を与える根拠となりうるものと考えられる。

E. 結論

本研究班の目的は現行の対策・技術評価と新しい技術の開発・評価に大別できる。

薬剤耐性全国調査で薬剤耐性は極めて低く、基本的には適正な医療が実施されていると考えられた。小児結核は減少傾向が持続しているが、BCG 接種の維持、小児科医に対する知識の普及、結核患者の全例把握等が必要と考えられた。

日本版 DOTS の技術強化は治療成功と脱落・失敗の再発の違いを明らかにした。結核病床調査は施設基準設定にあたって、感染防止やアメニティの対応は不十分で経過措置等が必要であることを示した。院内 DOTS 業務量調査は良好な「院内 DOTS 業務」はチーム医療によって成り立っており、患者の理解度・満足度に貢献することを示唆する結果が得られた。

一方、新技術の開発として、新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価ではリファブチン及びリネゾリドの有効例、リファンピシン、リファブチン耐性結核菌の *rpoB* 内の変異の特定、KSP 蛋白の知見は MDR 治療への貢献が期待される。

薬剤感受性検査の迅速遺伝子診断法では、開発したフルオロキノロン耐性菌検出用 LPA 及び INH 耐性菌検出用 LPA の臨床分離株における有用性が明らかになった。結核菌の病原性・感染性の評価は競合実験で期待される成果が得られた。遺伝子タイピングの全自動化ではマルチプレックス PCR でローカスの組合せを作

り、別々に検出することによって、省力化が可能なシステムを構築した。

以上のように、本年度も全体の研究目的に対して着実に成果をあげることができた。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤誠也、徳永修、吉山崇. 日本のコッホ現象報告の分析. 結核2010; 85: 777-782 (昨年度の成果)
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Maeda S, Wada T, Iwamoto T, Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S: The Beijing family Mycobacterium tuberculosis isolated from whole Japan: phylogeny and genetic features. Int J Tuberc Lung

- Dis. 2010, 14: 1201-1204
- 7) 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. 2010, 59: 1191-1197.
- 8) Murase Y, Maeda S, Yamada H, Ohkado A, Chikamatsu K, Mizuno K, Kato S, Mitarai S.: Clonal expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Japan. Emerg Infect Dis. 2010, 16: 948-954
- 4) 山内祐子、永田容子、小林典子、加藤誠也、森 亨：「結核看護システム」
I：コホート観察別にみた予後について 第85回日本結核病学会総会 平成22年5月 京都
- 5) 永田容子、山内祐子、小林典子、加藤誠也、森 亨：「結核看護システム」
II：保健所・医療機関における活用を通して 第85回日本結核病学会総会 平成22年5月 京都
- 6) 小林典子、永田容子、山内祐子、加藤誠也、森 亨：「結核看護システム」
III：DOTSの質的向上をめざして 第85回日本結核病学会総会 平成22年5月 京都
2. 学会発表
- 1) 加藤誠也 コホ現象事例報告の集計結果について 第85回日本結核病学会総会 平成22年5月 京都
- 2) 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, May 27, 2010, San Diego, USA.
- 3) Shinji Maeda, Takayuki Wada, Yoshiro Murase, Tomotada Iwamoto, Seiya Kato : Standard variable number of tandem repeats (VNTR) system for genotyping of Mycobacterium tuberculosis in Japan. Infection, Genetics and Evolution: 10th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases. Nov. 2010; Amsterdam, Netherlands
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

アンケート調査

「結核患者に対する HIV 検査実施および検査結果情報収集の現状」

村上邦仁子、山田紀男、加藤誠也
公益財団法人結核予防会結核研究所

研究要旨

日本は結核中蔓延国であり、HIV 感染は依然低蔓延であるが感染者報告数は情報しているため、HIV 合併感染結核を考慮すべき状況と考えられる。このような状況下で医療機関がどのような対応を行っているかを明らかにするために、結核研究所の研修に参加した医師を対象に予備調査を実施した。調査方法は、自記式の質問表により実施した。対象者 32 名中 22 名が調査参加に同意した 22 名のうち、自身で HIV 検査を勧めた経験があるものは 9 名であった。10 名が、結核患者への HIV 検査を推奨する WHO の方針が日本で適応されうると回答したが、否定的な回答の理由として現状では全例に実施するのは効率的で無いことが挙げられた。本予備調査は代表性と例数に制限があるが、結核患者への HIV 検査が一般的には実施されていない状況が示唆された。また HIV 感染のリスクをどのように捉えているかについて情報を得る必要があると考えられた。

A.研究目的

日本は結核中蔓延国であり、HIV 感染は依然低蔓延であるが感染者報告数は増加傾向を示しているため、HIV 合併感染結核を考慮すべき状況と考えられる。2006 年に改訂された「結核登録患者情報システム」では結核患者における HIV 感染合併の項目があるが、本邦で結核診断時に HIV 検査がどのように行われているかについて有用な情報が無い状況である。本研究班では、このような状況下で、医療機関・保健所がどのような対応を行っているかを明らかにする調査することを目的とした調査を実施する。昨年度は保健師・看護師を対象に行ったが、本年度は医師

を対象とした予備調査を実施した。

B.方法

対象：本調査は全国調査等規模の大きい調査の策定のための予備調査として実施するため、平成 22 年 9 月に実施された公益財団法人結核予防会結核所（以下結核研究所）研修に参加した 32 名の医師を対象とした。
情報収集方法：構造化した自己回答式アンケートにより情報を収集した。質問項目は基本的に前年度実施した保健師・看護師を対象とした調査と同じであるが、医師向けに一部改訂した。
倫理的配慮：結核研究所倫理審査委員会の承認を受け、対象者からイン

フォームドコンセントが得て実施した。

C.結果

対象者 32 名中 22 名からアンケートの回収かつ同意が得られた（表 1）。回答者の背景（図 1）： 回答者 22 名のうち、13 名（68%）が医師登録後 10 年以上で、12 名（63%）が現在の診療科が現在呼吸器科または感染症科であった。病棟区分では、8 名が結核病棟勤務であった。

結核と HIV/AIDS の関連に関する意識（表 2）： 日常の結核診療で HIV/AIDS について結核発症のリスクであることについては、22 名中 18 名、HIV 陽性結核では塗抹陰性患者や肺外結核患者の割合が増加することに関しては 14 名が、結核治療中に HAART を併用すると免疫再構築症候群が生じることについては 12 名が意識していると回答した。

結核診療時に HIV/AIDS の話をしているかについて（表 3）： 年齢層または HIV 感染リスクがあると思われる場合に HIV/AIDS の話をすると回答したものは 17 名で、逆に HIV/AIDS の話をほとんどあるいは全くしないと答えたものは 5 名であった。これは前年度行った保健師・看護師対象の同様の調査において、同じ質問に HIV/AIDS の話をほとんどあるいは全くしないと答えたものが全回答 272 名中 190 名（69.9%）であった結果であった。

HIV 重感染結核の診療経験（表 4）及び HIV 検査実施状況（表 5、表 6）： 6 名が HIV 合併結核の診療経験があったが、勤務施設で結核患者への

HIV 検査を勧めていると回答したのは 6 名であった。対象者については、結核患者を対象に検査を勧めると回答したのは 2 名であった。回答者自身で HIV 検査を勧めた経験があるものと回答したのは 9 名であった。**結核患者への HIV 検査を実施すべき施設についての意見（表 7）**： 結核患者へのスクリーニング目的の HIV 検査がどこで行われるのが適切と考えるかという質問に関しては、22 名が結核診療を行っている医療機関が適切と考えているという回答であった。

結核患者への HIV 検査に関する WHO 推奨方針に関する意見（表 8、表 9）： 10 名が、結核患者への HIV 検査を推奨する WHO の方針が日本で適応されうると回答したが、否定的な回答の理由として現状では全例に実施するのは効率的で無いことが挙げられた。

結核登録情報システムの HIV 合併項目についての認識（表 10）： 現在の「結核登録者情報システム」があることを知っているとは答えたものは 2 名のみであった。

D.考察

本予備調査は代表性と例数に制限があるが、以下のような考察を行った。前年度の調査と比較すると、結核患者への HIV/AIDS に関して話をする割合が、医師の方が高いことが示唆されたが、このような状況であれば、医師が HIV 検査の事前説明も行う形が適切であろうと考えられる。WHO 等が推奨する HIV 検査も DCT(Diagnostic Counseling Testing :

HIV 検査を診療上必要な検査として実施する)であるため、医師が直接関わるという形は適切であると考えられる。HIV 検査実施譲許については、本予備調査は代表性と例数に制限があるが、本邦では結核患者への HIV 検査が一般的には実施されていない状況が示唆された。HIV/ADIS についての診療で触れるかどうかや HIV 検査については、全員を対象とするのではなくリスクを考慮して行うという方針が調査結果からは示唆されたが、その場合 HIV 感染のリスクをどのように捉えているかという点が重要になるため、今後この点について情報を得る必要があると考えられた。今後全国の医療施設を対象とした調査を策定する際は、本調査結果を活用できると考えられた。

E.結論

本年度実施した予備調査は代表性と例数に制限があるが、本邦では結核患者への HIV 検査が一般的には実施されていない状況が示唆された。

F.健康危惧情報

特記すべこと無し。

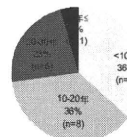
調査対象(9/30実施) : 医師32名
 回収 : 23名
 情報集計に同意 : 22名(男性16,女性6)

(参考:保健師・看護師対象調査結果)

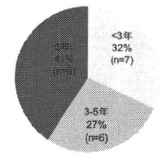
調査対象 : 308名
 回収 : 288名(保健師167,看護師121)
 情報集計に同意 : 258名(保健師155,看護師103)

ご回答いただき、かつ情報集計に同意いただいた方、22名の背景

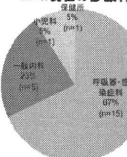
10-3. 医師登録後の年数



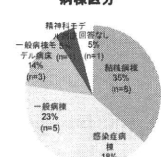
10-5. 現在の診療科勤務年数



10-4. 現在の診療科



10-6. 結核患者が入院する病棟区分



1. あなたは、日常の結核臨床の場面でHIV/AIDSと結核に関する以下の内容を意識なさっておられますか？

	1-1. HIV陽性は結核発症のリスク因子である。	1-2. HIV陽性結核では塗抹陰性患者や肺外結核患者の割合が増加する。	1-3. 結核治療開始後、HAARTを併用すると、免疫再構築症候群が生じることがある。
a. 意識している	18	14	12
b. あまり意識していない	3	7	9
回答なし	1	1	1
total	22	22	22

2-1. あなたは、結核患者さんの診察および治療時、HIV/AIDSの話をしますか？(複数回答可)

	医師	
	n	%
全ての結核患者さんを対象に話をする	1	4.0
結核患者さんの年齢層を選んで話をする	6	24.0
HIV感染のリスクがあると思われる結核患者さんに話をする	11	44.0
患者教育のパンフレットなどに含まれているので、それを示す	1	4.0
HIV/AIDSのことにはほとんど触れない	3	12.0
HIV/AIDSのことには全く触れない	2	8.0
回答なし	1	4.0
	25	100

(参考:保健師・看護師対象調査結果)

あなたは、結核患者さんとの面接時、アナムネシス時、患者教育の場において、HIV/AIDSの話をしますか？(複数回答)

	保健師		看護師		総計	
	n	%	n	%	n	%
全ての結核患者さんを対象に話をする	3	1.9	3	2.9	6	2.3
結核患者さんの年齢層を選んで話をする	6	3.9	1	1.0	7	2.7
HIV感染のリスクがあると思われる結核患者さんに話をする	24	15.5	8	7.8	32	12.4
患者教育のパンフレットなどに含まれているので、それを示す	30	19.4	7	6.8	37	14.3
HIV/AIDSのことにはほとんど触れない	66	42.6	30	29.1	96	37.2
HIV/AIDSのことには全く触れない	39	25.2	55	53.4	94	36.4
	168		104			

3. あなたはこれまでに、結核でかつHIV陽性である患者さんの診察および治療をされたご経験がありますか？

	医師	
	n	%
あり	6	27.3
なし	15	68.2
回答なし	1	4.5
total	22	100

(参考:保健師・看護師対象調査結果)

あなたはこれまでに、結核でかつHIV陽性である患者さんの対応・看護をされた経験がありますか？

	保健師		看護師		総計	
	n	%	n	%	n	%
あり	19	12.3	21	20.4	40	15.5
なし	136	87.7	82	79.6	218	84.5
total	155	100	103	100	258	100

5-1. あなたが勤務されている病院では、結核と診断された患者さんに、HIV検査を勧めていますか？

	医師	
	n	%
はい	6	27.3
いいえ	15	68.2
回答なし	1	4.5
total	22	100

どの職種の方がHIV検査を勧めていますか？
主治医・担当医 6

5-2. どのような結核患者さんを対象に検査を勧めていますか？

	医師	
	n	%
全ての結核患者さんを対象に検査を勧める	2	9.1
入院結核患者さんの中で、HIV感染のリスクがあると思われる結核患者さんのみ検査を勧める	3	13.6
その他	1	4.5

(複数回答可)

5-4. あなたご自身は、これまでに、結核患者さんに、スクリーニング目的のHIV検査を勧めたことがありますか？

	医師	
	n	%
はい	9	40.9
いいえ	12	54.5
回答なし	1	4.5
total	22	100

5-5. 検査を勧めた結核患者さんの反応はどうでしたか？

	n
HIV検査を受けた	7
HIV検査を受けなかった	2

5-7. HIV検査を受けなかった場合、どのような理由が考えられましたか？

HIVではないと本人が考えていた
感染の可能性が低いと考えられたため
自分はそんなことしていないという強い拒否

4. あなたは、結核と診断された患者さんの、スクリーニング目的のHIV検査は、どこで行われるのが適切と思いますか？

	医師	
	n	%
保健所	3	13.6
結核治療を行っている医療機関	14	63.6
患者の希望に応じてどこでも	3	13.6
わからない/回答なし	2	9.1
total	22	100

(参考:保健師・看護師対象調査結果)

あなたは、結核と診断された患者さんの、スクリーニング目的のHIV検査は、どこで行われるのが適切だと思いますか？

	保健師		看護師		総計	
	n	%	n	%	n	%
保健所	15	9.7	17	16.5	32	12.4
結核治療を行っている医療機関	122	78.7	66	64.1	188	72.9
保健所と結核治療を行っている医療機関	5	3.2	5	4.9	10	3.9
その他	3	1.9	7	6.8	10	3.9
わからない/DK	10	6.5	8	7.8	18	7.0
total	155	100	103	100	258	100

6-1. 結核と診断された患者さんにはHIV抗体検査を勧める方針が、WHOから推奨されていますが、あなたは、日本にこの方針が適応されうと思いますか？

医師
n %

はい	10	45.5
いいえ	5	22.7
わからない	6	27.3
回答なし	1	4.5
total	22	100

(参考:保健師・看護師対象調査結果)

結核と診断された患者さんにはHIV抗体検査を勧める方針がWHOから推奨されていますが、あなたは、日本にこの方針が適応されうと思いますか？

	保健師		看護師		総計	
	n	%	n	%	n	%
はい	48	31.0	40	38.8	88	34.1
いいえ	27	17.4	9	8.7	36	14.0
わからない DK	78	50.3	53	51.5	131	50.8
無回答 NA	2	1.3	1	1.0	3	1.2
	155	100	103	100	258	100

結核と診断された患者さんにはHIV抗体検査を勧める方針が、WHOから推奨されていますが、あなたは、日本にこの方針が適応されうと思いますか？
その理由

はい、の理由

HIV抗体検査のみでも浸透しつつあるのにTB+HIVだからといって国として適応しない理由がないのでは？
確率は低くても、患者本人および公衆衛生的にHIV陽性者を発見することに意味はあるので。当該症例の増加が考えられるため。
今後の治療・教育のため。
日本でもHIV患者が増加しているため
日本はTBの中量産国であり、かつHIV/AIDS患者数の増加が依然として見られているので、high riskであるため。
HIVの早期発見のため。
全結核患者とは限らないが、リスク要因などを考慮したうえで適応はありうる。

いいえ、の理由

HIVの有病率は増加していますが、一体に全数検査を行うべきではないと考えます。今後は考えるべきだと同意します。
HIVの感染リスクのある層と現在の結核患者との層にずれがあるから。
全例に適応すべきではない。非効率的である。

8. あなたは、現在の『結核登録者情報システム』では、HIV合併の有無の項目があることをご存知ですか？

医師
n %

はい	2	9.1
いいえ	15	68.2
わからない	3	13.6
回答なし	2	9.1
total	22	100

(参考:保健師・看護師対象調査結果)

あなたは、現在の『結核登録者情報システム』では、HIV合併の有無の項目があることをご存知ですか？

	保健師		看護師		総計	
	n	%	n	%	n	%
はい	73	47.1	4	3.9	77	29.8
いいえ	54	34.8	70	68.0	124	48.1
わからない DK	26	16.8	28	27.2	54	20.9
無回答 NA	2	1.3	2	1.9	4	1.6
	155	100	103	100	258	100

II 研究分担報告書

薬剤耐性の実態調査

研究分担者 山岸文雄 独立行政法人国立病院機構千葉東病院院長

研究要旨

薬剤耐性結核菌の頻度と推移を調査することは、結核対策の有効性を判断し必要な修正を加える上で重要である。結核療法研究協議会（療研）では1957年から2～5年おきに薬剤耐性結核菌の全国調査を行っており、前回2002年に引き続いて2007年8月1日から第14回となる耐性結核菌サーベイを実施した。

2007年8月～2008年7月までの一年間に全国47の結核診療施設から3,647株の抗酸菌を収集し、臨床情報と併せて評価可能であった結核菌2,292株（症例）について解析を実施した。Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Streptomycin (SM)及びEthambutol (EB)の未治療患者における耐性率はそれぞれ3.1%、0.7%、5.6%及び1.3%であり、同様に既治療患者での耐性率は12.3%、6.7%、12.3%及び2.6%であった。多剤耐性結核菌の比率は未治療患者で0.4%、既治療患者で4.1%であった。2002年の第13回療研調査との比較では、未治療患者の薬剤耐性率に有意な変化は認められなかったが、既治療患者ではEB耐性と多剤耐性結核の比率が有意に低下していた。地域別の解析では近畿で既治療多剤耐性結核の比率が有意に低下しており、これが全体の耐性低下に影響したと考えられた。しかし、感染症法の影響による多剤耐性結核分離株の収集困難性が結果に影響した可能性も否定できないため、サーベイの精度には疑問が残る結果となった。今回初めて選択的に実施したLevofloxacin (LVFX)の耐性調査では、未治療患者で3.2%、既治療患者で6.1%の耐性率が認められ、未治療耐性率はINHのそれに匹敵した。これは一般細菌感染症の治療にLVFXを含めてフルオロキノロンが頻繁に使用されることの影響と考えられた。

日本の薬剤耐性結核は世界的に見て低率であり、基本的に減少傾向と考えられる。しかしながら、INHにおいてやや耐性率の上昇があり、継続的モニタリングが必要と考えられる。

A. 研究目的

全世界では年間およそ930万人が新たに結核に罹患し、160万人が死亡している。世界保健機関および国際結核肺疾患予防連合（IUATLD）は世界規模の結核薬剤感受性調査を行い、幾つかの国での急速な薬剤耐性結核の増加が報告されている。また、最近ではExtensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB: 超多剤耐性結核)も報告され、抗結核薬の薬剤耐性の問題は世界的に拡大している。

日本では結核療法研究協議会が1957年から

2002年までに2～5年ごとに過去13回入院時薬剤耐性菌に関する研究を行い、各年度の耐性菌の頻度と30年にわたる日本での薬剤耐性の頻度の推移を報告している。国公立、私立を問わず全国の結核診療施設が参加しており、日本の代表的な薬剤感受性成績として認識されている。

前回の2002年の調査から5年が経過しており、この間結核予防法の一部改正とそれに続く新感染症法への統合があり、結核の取り扱いが大きく変化してきた。直接監視下短期化学療法（DOTS）の取り組みも拡大している。前回（第13回）の

調査では既治療・未治療ともに耐性頻度が減少したことが示されており、現在に至って減少の傾向が維持されているかどうか、興味のあるところである。液体培地を用いた感受性検査法や、検査の精度保証に関する意識も拡大しており、検査室の精度管理的意味も引き続き重要である。

今回、前回からの薬剤耐性状況の変化を確認し、併せて分子疫学的調査を行うことを含めて、結核菌の薬剤感受性の現状を調査する。

B. 研究方法

総括的研究目的：

日本における結核菌の薬剤感受性について総合的な情報を全国レベルで収集し、結核対策の一助とする。

個々の研究目的：

1. 研究期間内に分離されたすべての結核菌について Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Streptomycin (SM)、Ethambutol (EB)の薬剤感受性を明らかにする。また、多剤耐性菌など必要な場合には、二次抗結核薬、Levofloxacin (LVFX)、Pyrazinamide (PZA)の薬剤感受性検査を実施する。
2. 既治療、未治療患者における耐性菌の頻度を評価する。
3. 疫学的情報（年齢、性別、地域、合併症）と薬剤耐性との関連を解析する。
4. 多様化している同定法や培養法、感受性検査法に鑑み、参加施設でのそれらの方法の精度評価を行う。
5. 多剤耐性結核菌について RFLP/VNTR 等の分子疫学的検査を行う。
6. 全ての抗酸菌を収集することにより、現状での非結核性抗酸菌の分離状況を明らかにする。

研究参加施設・参加者：

全国の結核病床を有する施設のうち、参加の要請を諾とした施設

対象患者：

- 1) 全ての抗酸菌培養陽性症例
- 2) 臨床試験の実施に先立ち本人（または代諾者）

から文書による同意が得られた患者*

3) 性別：不問

*個人情報保護のためのオプション

基本的に臨床情報は必要であるが、個人を特定する必要はない。従って、検体と臨床情報が一致していれば良く、個々の検体と個人に「背番号 (ID)」を施設毎にあたえ、患者個々の病院 ID との変換アルゴリズムについてはそれぞれの施設で考えて頂く。また、生年月日は年齢に置き換え、地域については管轄保健所名とする。このように匿名化すれば資料として個人を特定できなくなり、検体の採取も非侵襲性であることから、同意書は基本的に必要ないと考えられる。

同意書については基本的に各参加施設の内部規則に沿うこととする（同意書例を資料に添付）。

研究期間：

研究期間は暫定的に 2007 年 8 月 1 日から 2008 年 1 月 30 日までとする。結核菌検体の代表性を確保するため、地域ごとの目標検体数をあらかじめ算出し、結核菌が必要数に達するまで収集を継続する。

表 1 2005 年の菌陽性患者数に基づく必要予測数

地域	罹患数	比率	予定数	収集予定数 (10%増)
北海道・東北	856	0.08	214	235
関東	3,937	0.35	984	1,082
中部・北陸	1,666	0.15	416	458
近畿	2,745	0.24	686	754
中国・四国	901	0.08	225	248
九州	1,213	0.11	303	333
計	11,318	1	2,828	3,110

収集の対象とする菌：

- 研究期間中に新たに診断された結核患者（初回・再発）から分離された結核菌
- 研究期間中に新たに診断された非結核性抗酸菌抗酸菌症（初回・再発）から分離された非結核性抗酸菌

収集除外対象菌：

- 結核、非結核性抗酸菌症ともに、慢性排菌例

から分離された抗酸菌は対象外とする。

収集方法：

上記菌株については、三種・四種病原体等の輸送基準に鑑みて、薬剤感受性検査結果が判明する以前にコーディネート施設である結核予防会結核研究所細菌検査科へ送付する。薬剤感受性検査結果が判った後であっても、多剤耐性結核菌でなければ、国連容器を用いて三重包装することにより、UN2814 (カテゴリーA) として「ゆうパック」にて輸送することができる。国連容器については、基本的に結核研究所より供与する。

多剤耐性結核菌が同定された場合、分離施設にて保管し、結核研究所で最終的に適当な時期に多剤耐性菌の輸送計画を立て、一括して収集する。もしも多剤耐性結核菌を保管しない施設から同菌が分離された場合、基本的に譲渡して頂くこととし、個別に対応する。

提供患者の匿名化について：

別途文章で同意が得られた患者について、院内で匿名化し院内 ID を作成し、その院内 ID を菌株にラベルで添付し、研究責任者以外の共同研究者（各施設での担当者）が院内にて保存する。

検体付随臨床情報：

結核菌と判明した株については、薬剤感受性検査が終了した時点で ID が結核研究所から戻され、その後、別紙に添付した調査票に各項目を記入し、結核研究所に再送付する。なお、多剤耐性結核菌については RFLP あるいは VNTR による結核菌遺伝子タイピングを実施する。非結核性抗酸菌については ID と菌同定結果が戻される。

薬剤感受性検査：

サーベイランスのため、INH、RFP、SM 及び EB について、1%小川培地を用いた標準比率法にて薬剤感受性検査を実施する。なお、検査は結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科にて実施する。

多剤耐性菌などで必要が生じた場合、二次抗結核薬と LVFX についても、1%小川培地を用いた標準比率法を実施する。PZA の感受性検査が必要な場合、基本的に MGIT AST を用いる。また、判

定が困難な場合など、遺伝子による感受性検査も必要に応じて実施する。

菌種同定：

非結核性抗酸菌については菌種同定検査を実施する。

分子疫学的検査：

多剤耐性結核菌については RFLP あるいは VNTR による遺伝子タイピングを実施する。

期待される結果：

- 1) 本邦の結核菌薬剤感受性率の経時的変化が判明する。
- 2) 本邦の多剤耐性結核菌頻度およびその関連が判明する。
- 3) 本邦の非結核性抗酸菌の頻度が判明する。
- 4) 自施設の抗酸菌検査精度が判明する。
- 5) 世界的な結核疫学成績との比較が可能となる。

倫理面への配慮：

基本的に臨床情報は必要であるが、個人を特定する必要はないため、結核研究所には臨床情報と検体のみを送り、患者個人を特定する変換規則は各施設で保管する。検体の採取も非侵襲性である。研究への参加を拒否する患者についてはこれを強要することはない。また、参加を拒否することによる何らの診療上の不利益を被ることもない。臨床情報調査票から得られる臨床的情報および各検体から得られる薬剤感受性検査の情報は、結核療法研究協議会委員および結核研究所内の担当者（データ管理責任者：御手洗聡）のみがこれを知りうるものとし、情報・検体については結核研究所内で当該目的以外に使用しないものとする。

研究母体：

結核療法研究協議会（山岸文雄委員長）

郵便番号 204-8533

東京都清瀬市松山 3-1-24

結核予防会結核研究所内

本研究に関する事務取扱

吉山 崇 結核予防会複十字病院診療部付部長

C. 結果

2007年8月1日～2008年7月31日の間に全国から収集された3,647検体について解析を実施した。表1(資料)に参加施設の一覧を示した。

表2 地区別結核菌株数

ブロック	株数
北海道東北	162
関東	833
中部	198
近畿	506
中国四国	202
九州	391
計	2,292

2011年2月28日時点で結核菌2,470株(67.7%)の感受性検査が終了している。非結核性抗酸菌及び結核研究所にて発育を認めなかった菌株は1,177検体(32.3%)あり、結核菌と非結核性抗酸菌が混合していた検体は13検体であった。最終的に治療歴を含む臨床情報が得られた2,292名の患者についてデータの解析を実施した。表2に地域別の収集菌株数を示した。

2,292名の患者の内訳は、男性1,573名、女性719名(年齢:64.8±19.7, range: 1-100)であった。図1に対象となった患者の年齢分布ヒストグラムを示した。

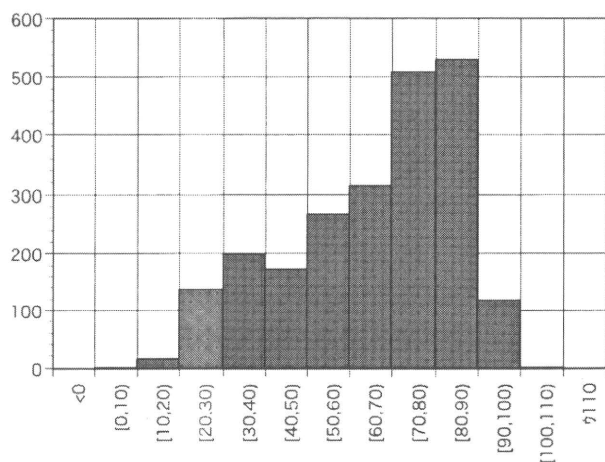


図1 解析対象患者の年齢分布

表3(資料)に対象となった患者の合併症一覧

を示した。合併症がなかったのは1,000名であり、43.6%に相当した。最も多い合併症は糖尿病であり、30.0%に合併していた。悪性腫瘍の合併も104名(8.0%)に認められた。そのほか、ステロイド使用、腎不全、肝炎等が認められ、その他には脳梗塞後遺症などが多く含まれていた。表4には患者の臨床診断が示されており、全体の87.8%(2,012名)は肺結核であり、肺結核と肺外結核の合併が10.0%(229名)に認められた。表5には肺結核症に合併した肺外結核症の一覧を示した。最も多く見られた肺外結核は結核性胸膜炎であり、121例(52.8%)に認められた。

表4 対象患者の臨床診断

診断	患者数	%
肺結核のみ	2,012	87.8
肺結核+肺外結核	229	10.0
肺外結核	51	2.2
Total	2,292	100.0

表5 肺結核と肺外結核を合併した患者の具体的診断名

診断	患者数	%
結核性胸膜炎	121	52.8
粟粒結核	46	20.1
腸結核	10	4.4
頸部リンパ節結核	9	3.9
気管支結核	8	3.5
脊椎カリエス	5	2.2
結核性膿胸	5	2.2
結核性腹膜炎	3	1.3
尿路結核	2	0.9
関節結核	2	0.9
結核性髄膜炎	2	0.9
喉頭結核	2	0.9
結核性痔瘻	1	0.4
結核性精巣炎	1	0.4
結核性骨髄炎	1	0.4
リンパ節結核	1	0.4
骨関節結核	1	0.4
左股関節結核	1	0.4
左腋窩リンパ節結核	1	0.4
腎結核	1	0.4
肛門周囲膿瘍	1	0.4
結核性心外膜炎	1	0.4
結核性脳炎	1	0.4
不明	3	1.3
Total	229	100.0

表 6 に治療歴及び薬剤別の耐性数及び比率を示した。何らかの薬剤耐性を認めた結核菌は未治療患者（結核薬による治療歴がないかあっても 4 週未満）で 211 株（10.1%）、既治療患者（結核治療歴 4 週以上）で 59 株（30.3%）認められた。INH、RFP、SM 及び EB の各薬剤に対する耐性（Any resistance: 当該薬剤に関する耐性を示しており、単剤耐性及び他の薬剤耐性を含む）は、未治療患者でそれぞれ 64 株（3.1%）、15 株（0.7%）、118 株（5.6%）及び 27 株（1.3%）であり、既治療患者でそれぞれ 24 株（12.3%）、13 株（6.7%）、24 株（12.3%）及び 5 株（2.6%）であった。今回の研究では無作為に抽出した 852 株について LVFX の感受性検査を実施したが、耐性率は未治療患者で 3.2%（25 株）、既治療患者で 6.1%（4 株）であった。

多剤耐性結核菌（少なくとも INH と RFP に耐性を有する：三種病原体）は未治療患者で 9 株（0.4%）、既治療患者で 8 株（4.1%）認められた。

表 7 に年齢階級別の薬剤耐性を示した。各薬剤とも、未治療・既治療の両方で青壮年層に耐性が高い傾向が認められた。図 2 に第 13 回療研耐性調査（2002 年）との比較を治療歴別に示したが、各年齢階級毎に耐性率の有意な変化は認められなかった。

表 8 に全国を 6 ブロックに分けて地域別に算出した耐性を薬剤別に示した。北海道と東北地域は検体数（患者数）が少ないため、北海道東北地域として一括した。INH 未治療耐性率は 1.1～5.3% であり、最も耐性率の低い九州と最も高い近畿の間には有意差が認められた（ $p=0.002$ ）。また、INH の既治療耐性率は 0～23.1% であったが、地域間の有意差は認められなかった。RFP の未治療耐性率は 0～1.3% であり、既治療耐性は 0～8.8% であったが、それぞれ地域間の耐性率に統計的有意差はなかった。図 3 に第 13 回療研耐性調査（2002 年）との比較を治療歴別に示したが、各地域毎に比較したところ、近畿地域において INH の既治療耐性率が有意に減少していた（ $p=0.025$ ）。

表 9 には、2007 年の結核登録者統計において菌陽性となった患者の地域分布から重み付けして補正した地域別薬剤耐性率を示した。症例数が少ないことから既治療耐性について元の値と補正值との間に比較的大きな差がみられたが、未治療

耐性率にはほとんど差異は認められなかった。

表 9 2007 年ブロック別菌陽性統計情報に基づく薬剤感受性結果補正值*

薬剤		未治療	既治療
INH 0.2	原値	3.1	12.3
	補正值	3.2 (1.1, 5.3)	11.3 (-1.2, 23.8)
INH 1.0	原値	1.6	8.2
	補正值	1.7 (0.1, 3.4)	7.9 (-4.1, 19.9)
RFP	原値	0.7	6.7
	補正值	0.7 (0.2, 1.2)	5.3 (1.8, 8.7)
SM	原値	5.6	12.3
	補正值	5.6 (3.4, 7.8)	11.8 (-2.5, 26.0)
EB	原値	1.3	2.6
	補正值	1.3 (0.6, 1.9)	2.1 (-1.1, 5.2)
LVFX	原値	3.2	6.1
	補正值	3.1 (1.3, 4.8)	5.1 (-3.1, 13.3)

*2007 年の結核統計より、北海道東北、関東、中部北陸、近畿、中国四国、九州の各ブロックごとの菌陽性患者数を用いて、ブロック毎に重みづけした補正值（括弧内は 95%信頼区間）

表 10 には男女別に見た薬剤毎の耐性率を示した。全ての薬剤について、未治療・既治療とも男女間に耐性率の差は認められなかった。

表 11～14 には合併症別の耐性率を示した。表 11 の合併症のない群に対して、表 12 の糖尿病群では未治療 INH 1.0 と既治療 RFP での耐性率に有意差が認められた。同様に表 13 の悪性腫瘍合併群でも未治療 INH 1.0 の耐性率が有意に高かった。

D. 考察

2011 年 2 月までに、結核菌 2,915 株の薬剤感受性検査を終了した。臨床情報の提供を受けた検体から、非結核性抗酸菌症及び治療歴不明の検体を除外し、最終的に 2,292 例（株）について解析を実施した。

INH、RFP、SM 及び EB の各薬剤に対する耐性率は比較的低値であり、最も高率の SM でも未治療患者で 5.6%、既治療患者で 12.3% であった。この値は世界的に見て低率であり（表 15）、他の薬剤についても同様である。多剤耐性結核についても同様に低率であり、日本の多剤耐性結核率は未治療・既治療ともに世界的に最も低率な地域のひとつと考えられた。

表 15 世界の結核菌薬剤耐性 (1994-2007)

Global	New	Previous	Combined
Any INH	10.3 (8.4-12.1)	27.7 (18.7-36.7)	13.3 (10.9-15.8)
Any RFP	3.7 (2.8-4.5)	17.5 (11.1-23.9)	6.3 (4.7-7.8)
Any SM	10.9 (8.0-13.7)	20.1 (12.2-28.0)	12.6 (9.3-16.0)
Any EB	2.5 (1.7-3.2)	10.3 (5.0-15.6)	3.9 (2.6-5.2)
Any res.	17.0 (13.6-20.4)	35.0 (24.1-45.8)	20.0 (16.1-23.9)
MDR	2.9 (2.2-3.6)	15.3 (9.6-21.0)	5.3 (3.9-6.6)

World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no. 4. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, World Health Organization, 2008.

2002年の第13回療研調査との比較では、各薬剤に対する未治療耐性 (any resistance) に関して、耐性率が有意に増加あるいは減少した薬剤は認められなかったが、INHの未治療耐性率が2002年の2.8%から3.1%にやや上昇しており、統計的有意差はないもののINH耐性株の増加が考えられた。原因として、潜在結核感染症治療の完遂率の低さ(68.2%程度)があるのではないかとも思われる。

一方、既治療耐性のany resistanceでは、EBの耐性率が有意に減少していた(p=0.011)。さらに既治療多剤耐性結核の比率が有意に減少(4.1% vs 9.8%, p=0.023)しており、なかでもINH+RFP+SM+EBの比率の減少のみが有意であった(1.0% vs 4.6%, p=0.046)。これは、近畿地区における既治療MDR-TBの減少が有意(p=0.041)であったことが影響したものと考えられた。また感染症法の規定により三種病原体を不所持とした施設があることから、今回の研究で収集されなかったために多剤耐性結核の比率が低くなった可能性もある。今回の研究を開始した時点で研究参加63施設のうち27施設が三種病原体不所持を表明しており、さらに多剤耐性結核菌が分離されても分与しないことを明言した施設もあった。これらのことを考えると、多剤耐性結核菌の比率は過小評価されているかも知れない。

今回無作為に検体を抽出し、LVFXに対する耐性率も評価を行った。これにより、LVFXの未治

療及び既治療耐性率は3.2%及び6.1%と判明した。LVFXの未治療耐性率はINHにほぼ匹敵する耐性率であった。また、未治療耐性菌に占めるMono resistanceの比率が88.0%(22/25)であり、結核の治療とは関係なくLVFX耐性が増加していることが示された。これは一般細菌感染症の治療薬としてフルオロキノロンが一般的に使用されていることの影響と考えられた。

非結核性抗酸菌の分離比率はおよそ30%であり、これは2002年の調査時の21.7%に対して増加していた。非結核性抗酸菌のうち*M. avium* complexが占める割合は74.7%であり、*M. kansasii*が5.3%で続いていた。この傾向は基本的に2002年時と同様であった。

合併症と薬剤耐性の関連について解析したが、糖尿病と悪性腫瘍以外は症例数が不十分であり、合併症を持たない群との比較は困難であった。糖尿病において、合併症を持たない群に対して既治療患者でのRFP耐性が有意に高かったが、原因は不明であった。この差は2002年時には認められておらず、偶然の結果とも考えられるが、糖尿病とRFP耐性の関連について精査する必要があるかもしれない。

多剤耐性結核菌における超多剤他姓結核菌(Extensively Drug-resistant *M. tuberculosis*)比率については解析を継続しており、VNTR解析も併せて実施する予定である。また参加施設における検査精度についても来年度解析を実施する予定である。

E. 結論

第14回となる結核療法研究協議会薬剤耐性結核菌全国調査を実施した。INH、RFP、SM及びEBの耐性率は既治療・未治療ともに低率であり、2002年時と比較しても低下の傾向であった。既治療患者での多剤耐性結核が減少しており、近畿地域での耐性率の減少が影響していると考えられた。また今回初めて実施したLVFX耐性調査でINHに匹敵する耐性率が認められており、今後も継続的なモニタリングが必要と考えられた。

F. 健康危機情報

本研究においては、特に多剤耐性菌の感受性検査実施において、感染の危険があった。全ての結

核菌の取り扱いには感染症法及びバイオハザード指針に従って BSL3 レベルの実験室内で安全キャビネットを用いて行った。

G. 研究発表

学会発表

1. 御手洗聡, 狩長亮二, 山田博之, 羽田野智之, 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 菅本鉄広. TRICORE 集菌キットを用いた結核菌前処理法の検討. 第 22 回日本臨床微生物学会学術集会 岡山 2010 年 1 月 8 日
2. 近松絹代, 水野和重, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 御手洗聡. GenoType®MTBDRplus 及び GenoType®MTBDRsl による薬剤感受性検査の検討. 第 22 回日本臨床微生物学会学術集会 岡山 2010 年 1 月 8 日
3. 村瀬良朗, 御手洗聡, 前田伸司, 大角晃弘: 結核菌遺伝系統別にみた感染伝播への影響 第 85 回日本結核病学会総会 京都 2010 年 5 月 21-22 日
4. 近松絹代, 水野和重, 山田博之, 青野昭男, 御手洗聡: GenoType®MTBDR Plus による多剤耐性結核菌同定に関する検討 第 85 回日本結核病学会総会 京都 2010 年 5 月 21-22 日

原著論文

1. 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. 2010; 16: 1164-1168.
2. Murase Y, Maeda S, Yamada H, Ohkado A, Chikamatsu K, Mizuno K, Kato S, Mitarai S. Clonal expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Japan. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 948-954.
3. Maeda S, Wada T, Iwamoto T, Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S. Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* isolated from throughout Japan: phylogeny and genetic features. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14: 1201-1204.

4. Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Evaluation of a line probe assay for the rapid detection of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Microbiol. 2011; 60: 184-188.
5. 近松絹代, 水野和重, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 西山裕之, 御手洗聡. GenoType® MTBDRplus による多剤耐性結核菌同定に関する検討 結核 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。

<研究協力者>

吉山 崇
結核予防会複十字病院診療部付部長
御手洗聡, 水野和重, 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 菅本鉄広
結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科

表1 研究参加施設

施設名	施設名
国立病院機構函館病院	国立病院機構東名古屋病院
市立室蘭総合病院	国立病院機構三重中央医療センター
国立病院機構札幌南病院	済生会明和病院
労働福祉事業団岩見沢労災病院	京都市立病院
国立病院機構道北病院	大阪市立北市民病院
青森県立中央病院	(公財)結核予防会大阪病院
国立病院機構盛岡病院	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
宮城県立循環器・呼吸器病センター	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
国立病院機構茨城東病院	国立病院機構奈良医療センター
国立病院機構宇都宮病院	国立病院機構和歌山病院
埼玉県立循環器・呼吸器病センター	国立病院機構松江病院
国立病院機構大牟田病院	(財)岡山県健康づくり財団附属病院
国立病院機構東京病院	川崎医科大学附属病院
(公財)結核予防会複十字病院	国立病院機構東広島医療センター
川崎社会保険病院	国立病院機構東徳島病院
川崎市立井田病院	国立病院機構愛媛病院
国立病院機構南横浜病院	九州大学胸部疾患研究施設
国立病院機構富山病院	国立病院機構東佐賀病院
金沢市立病院	長崎市立病院成人病センター
長野県立須坂病院	国立病院機構長崎神経医療センター
国立病院機構中信松本病院	国立病院機構西別府病院
国立病院機構千葉東病院	国立病院機構南九州病院
国立病院機構天竜病院	国立病院機構沖縄病院
国立病院機構滋賀病院	
総計 (47 施設)	