

平成22年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証

課題番号：H21-新興-一般-013

予定期間：H21年度からH23年度まで

研究代表者：篠原 克明

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：バイオセーフティ管理室

職名：主任研究官

年次別研究費(交付決定額)：1年目 75,000,000円 2年目 67,500,000円

I. 研究の意義

- (1) 新興・再興感染症やパンデミックインフルエンザなどの脅威が現実化する中、バイオセーフティ及びバイオセキュリティに基づいた病原体管理と運用に関するハードウェアと管理体制の整備が急務である。
- (2) 感染症法が施行され、病原体及び感染性試料の安全保管、輸送、廃棄の管理強化が求められているが、効率的な一元管理システムは未だ確立されていない。
- (3) 管理運営方法などのソフト面のみならず、安全管理の実施を支える器材、機器、装置及び総合管理システムの構築が必須である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究では、病原体の安全保管とトレーサビリティ管理及び大量サンプル処理などを効率的に行うことを目的とした病原体の登録、保管、輸送、廃棄における一括管理システム(ICBSシステム)を構築する。
- (2) 基本構想としては、最新の個体識別技術を用い、病原体及び感染性試料の管理を限りなく最小保管単位(試料容器一個単位)とした情報収集システム及び情報管理システムを構築する。
- (3) 試料容器一個単位の内容物、保管年月日、使用年月日、使用者、移動、廃棄等の情報を管理対象とし、それらの情報を限りなく自動的に収集、アップデートし、情報のデータベース化と集中管理を行う。
- (4) 特定病原体管理、大量検体検査、感染症サーベイランス及び研究グループ間情報共有並びに一般検査室業務におけるICBSシステムの性能評価を行い、結果を改良に反映し、改良版の実用配備を行う。
- (5) ネットワークサーバーの基本構成と情報の一元管理方法や付加価値機能(オートメンテナンスなど)について検討し、基本案を作成する。
- (6) 病原体輸送においては、本システムをGPS探査と連携し、サンプル情報と輸送経過をリアルタイムにフォローするなどにより現行法に則ったより確実な安全輸送を提案する。
- (7) 本システムの導入とサンプルのコード体系化は各施設内及び施設間における情報の共有化と一括管理を可能とし、現行感染症法の遵守並びにパンデミック感染症発生時などのバイオセキュリティ及びバイオセーフティの確立に寄与するものである。

III. 2年間の研究成果

研究代表者(篠原克明)

- (1) システム構成要素の整理と管理システム開発の総括を行っている。
- (2) 情報伝達機能付機器、装置の基本性能と連結性能を中心に、フィールド試験にてシステム全体の検証並

びに問題点の抽出とその改良を行い、実用レベルに達したことを確認した。

- (3) システムの管理情報の妥当性を検証し、実用的な運用方法を検討し、基本的な使用方法を決定した。
- (4) その結果、特定病原体管理、感染症サーベイランスなどに特化した機能特化型管理システムと一般検査室などにおける病原体出納管理をメインとした汎用型管理システムの2種類のシステム構築が有用であることが判明した。
- (5) ネットワークサーバーの基本構成を決定し、情報の一元管理方法やオートメンテナンスなどの付加価値機能について検討し、基本案を作成した。
- (6) 国内外におけるハードウェアの最新技術や各国の管理状況について情報収集を行っている。

・研究分担者（倉田毅）

- (1) 本システムに必要な管理情報と各国の病原体管理の実情について、情報収集と解析を行っている。
- (2) 本システムの地方研究・検査機関における有用性について、情報収集と検証を行っている。

・研究分担者（倉田毅、高田礼人、駒野淳）

- (1) GPS などによる位置情報測定機能付輸送履歴管理装置の性能を検証し、個々の機器、管理システムの性能が満足していることを確認した。
- (2) 汎用型携帯端末対応病原体管理システムについて、屋外作業及び広範囲の屋内作業における有用性を検証し、装置の改良に反映した。

・研究分担者（山本明彦、奥谷晶子）

- (1) 特定二種病原体（ボツリヌス菌、炭疽菌）の登録、保管、廃棄等における本管理システムの運用試験を実施し、操作性、安全性及び情報の機密性、完全性を検証し、結果を管理システムの改良に反映した。
- (2) 特定病原体の取扱い作業における管理システム上に記録される病原体管理情報、作業履歴情報の妥当性を検証し、結果を本管理システムの情報管理方法に反映した。

・研究分担者（氏家誠、徐紅、白倉雅之）

- (1) 国内外のインフルエンザサーベイランスにおける本システムの試料管理に関する操作性、安全性及び情報の一元管理、共有化に関する妥当性、情報の機密性、完全性を検証し、結果を管理システムの改良に反映した。
- (2) パンデミック時を想定した大量の検査試料の管理及び試料情報の一元管理、共有化における本システムの応用性を検証し、結果を管理システムの改良に反映した。

IV. 23年度の課題

- (1) 本研究開発の最終形として、機能特化型ICBSシステムの実用配備と汎用型ICBS管理システムソフトを配布する。
- (2) 機能特化型ICBSシステムとしては、特定病原体管理、大量検体検査、インフルエンザサーベイランスや研究グループ間情報共有などを対象とし、それらに適応した専用システムを構築し、実用配備する。
- (3) 汎用型ICBSシステムとしては、病原体の出納管理をメイン機能とし、ユーザごとのセキュリティルールの取り込みと既存データとの連携を可能とする。
- (4) 汎用性向上のために、市販のリーダーと管理ソフトとの連携用ドライバソフトの開発及び可搬性を向上した携帯型端末システムの検証を行う。
- (5) 汎用型ICBSシステムを完成し、実際の研究機関（地方衛生研究所など）、検査室を対象として、最終的に汎用型管理ソフト（100部）を配布する。
- (6) 配布にあたり、まず30ヶ所程度の研究機関を汎用型管理システムの検証グループとして選別し、集中的にシステムの事前配布と運用試験を行い、機能検証と改良を行う。
- (7) ICBSシステムのオンラインメンテナンスのために、サポートサイト（システム管理用サーバ）の提供を

行う。

- (8) ネットワーク機能の向上の一環として病原体管理関連情報の提供及び研究グループ間での情報共有機能を検討する。
- (9) 本システムに必要なハードウェアの構成と最新技術及び各国の病原体管理の実情について情報収集と解析を行う。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 最新タグ技術を応用した本システムを用いることにより、検体処理効率向上と省力化ができる。
- (2) サンプル情報の一括管理とデータベース化並びに既存システムとの連携により、広範囲なサンプルの一元管理と地域ごとや国家レベルでの病原体管理情報の共有が可能であり、セキュリティの向上が期待できる。
- (3) 病原体輸送においては、本システムと GPS 探査などとの連携技術により、現行法に則った安全輸送をより確実なものにできる。
- (4) 本時点において、本システムを開発し、複数拠点へ導入することは、個々の作業現場における病原体管理の効率化と、パンデミック感染症の発生時や緊急時などの迅速対応及び情報発信など、バイオセーフティ並びにバイオセキュリティの向上に大きく貢献するものと考えられる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1) 研究代表者、研究分担者及び研究協力者

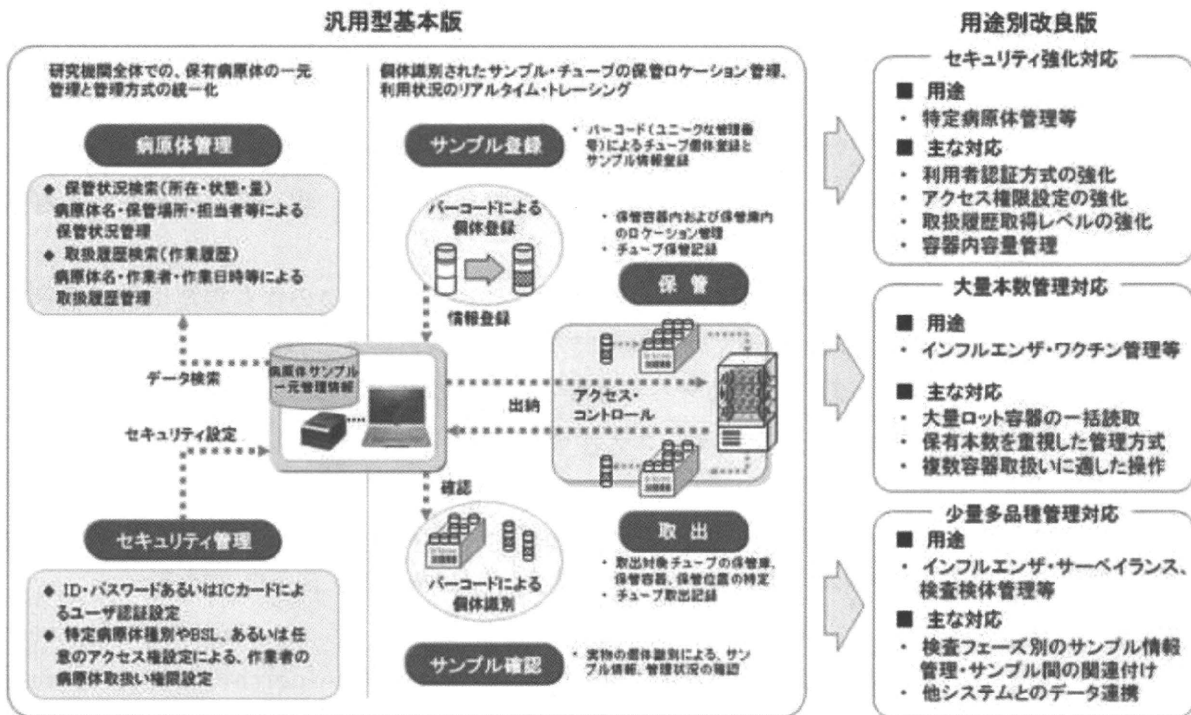
- 1) 篠原克明、倉田毅、高田礼人、早川成人、梶原唯行、小松亮一、神林敬吾：病原体保管庫用電子南京錠。第 10 回 日本バイオセーフティ学会学術総会・学術集会、2010 年 12 月 6-7 日、横浜。
- 2) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Komatsu, R., Hayakawa, N., Development of a security padlock. American Biological Safety Association, 53rd Annual Biological safety Conference, October 4-6, 2010. Denver, USA.
- 3) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Komatsu, R., How GPS works when your pathogens is transported. 13th Annual Conference of the European Biological Safety Association, June 22-23, 2010, Ljubljana, Slovenia.
- 4) 篠原克明、倉田毅、高田礼人、早川成人、梶原唯行、小松亮一：病原体登録、保管、輸送、廃棄の一括管理システム(ICBS システム)の開発と検証。第 9 回 日本バイオセーフティ学会学術総会・学術集会、2009 年 12 月 10-11 日、仙台。
- 5) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Hayakawa, N., Komatsu, R., Kajiwara, T., Kogure, K., Reinforcement of automated logging system in storage of infectious materials. American Biological Safety Association, 52nd Annual Biological safety Conference, October 18-21, 2009. Miami, USA. **International Poster Award 受賞。**
- 6) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Hayakawa, N., Komatsu, R., Kajiwara, T., Kogure, K., Automated logging system in storage of infectious materials. European Biological Safety Association, 12th Annual Conference, June 16-17, 2009, Stockholm-Solna, Sweden.

(2) 知的財産権

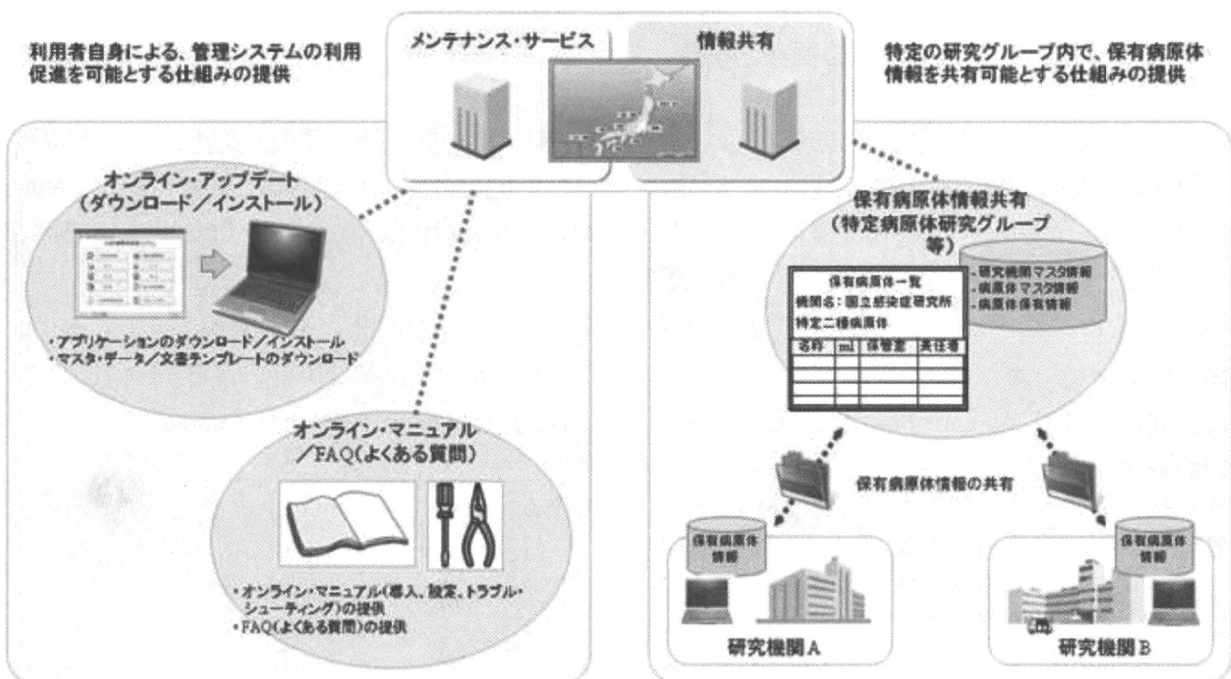
- 1) 特許申請：個体識別を用いたバイオセキュリティシステム 特願 2005-66661。
- 2) 情報伝達装置及び管理装置用ソフト 特許申請予定。
- 3) 情報収集・伝達端末装置 特許申請予定。
- 4) 情報収集・伝達・管理装置 特許申請予定。

Ⅶ. Ⅲ(2年間の研究成果)の概要図等

病原体管理システム - 基本版と用途別対応



病原体管理システム - ネットワーク化による利用促進



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1977-1978年 熊本大学体質医学研究所 生理学教室 助手。
 1980-1986年 全薬工業株式会社 研究所 薬理学部門 研究員。
 1986-1987年 防衛医科大学校 生理学教室 助手。
 1987-1990年 国立予防衛生研究所、腸内ウイルス部 流動研究員。
 1990-1993年 株式会社青木建設研究所、建築部門 主任研究員（国立予防衛生研究所 腸内ウイルス部 協力研究員）。
 1993年-現在 国立感染症研究所 バイオセーフティ管理室 主任研究官。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

熊本大学体質医学研究所 生理学教室 堀哲郎先生。
 国立感染症研究所（国立予防衛生研究所）北村敬先生、小松俊彦先生、倉田毅先生、阪井弘治先生。

・主な研究課題

- (1) バイオハザード対策に関する基礎及び応用研究。
 - ・ ウイルス、細菌等の感染性エアロゾルの動態解析及び防御方法に関する研究。
 - ・ バイオハザード対策施設、設備の技術的検証と評価方法ならびに新技術の開発。
- (2) バイオハザード対策用防護服の性能評価方法の確立と使用における基準の策定に関する研究。
- (3) バイオセキュリティシステムの開発と検証に関する研究。
- (4) エイズ動物モデルの作製に関する研究。

・これまでの研究実績

- (1) Murakami T, Eda Y, Nakasone T, Ami Y, Someya K, Yoshino N, Kaizu M, Izumi Y, Matsui H, Shinohara K, Yamamoto N, Honda M. : Postinfection passive transfer of KD-247 protects against simian/human immunodeficiency virus-induced CD4+ T-cell loss in macaque lymphoid tissue. AIDS, 2009 Jul 31;23(12):1485-1494.
- (2) 篠原克明 : バイオセーフティの実際. セーフティ・ダイジェスト. (Safety & Health Digest) Vol. 55. No. 4. 38-42. 2009. 4月. 社団法人 日本保安用品協会 (JSAA) .
- (3) 篠原克明 (分担執筆) : バイオセーフティの事典「病原微生物とハザード対策の実際」(バイオメディカルサイエンス研究会 編)、みみずく舎、医学評論社、2008年。
- (4) 篠原克明 : バイオハザード対策用防護服. セーフティ・ダイジェスト. (Safety & Health Digest) Vol. 53. No. 4. 24-27. 2007. 4月. 社団法人 日本保安用品協会 (JSAA) .
- (5) 篠原克明 : バイオハザード対策用防護服. 第4回日本防護服研究会学術総会、2007年、2月、東京。
- (6) 篠原克明 : バイオハザード対策の原理. 空気清浄. Vol. 44. No. 5. 4-9. 2007年. 1月.
- (7) 篠原克明 : バイオハザード対策用防護服. セーフティ・ダイジェスト. (Safety & Health Digest) Vol. 53. No. 4. 24-27. 2007. 4月. 社団法人 日本保安用品協会 (JSAA)。
- (8) 篠原克明 : バイオハザード対策施設 (バイオセーフティ施設) . 公共建築 Vol. 48 No. 189. 2006, 7月. 社団法人 公共建築協会。
- (9) 北村敬、小松俊彦、杉山和良、篠原克明、森川 茂 (共訳) : 実験室バイオセーフティ指針 (WHO 第3版) (北村 敬、小松俊彦 監訳)、バイオメディカルサイエンス研究会、2006年。
- (10) 篠原克明 (分担執筆) : 日本エアロゾル学会編エアロゾル用語集、京都大学学術出版会、2004年。
- (11) 篠原克明 : バイオハザード対策設備における防護服について. セーフティ・ダイジェスト. (Safety & Health Digest) Vol. 50. No. 8. 31-35. 2004. 8月. 社団法人 日本保安用品協会。
- (12) Katsuaki Shinohara, Kazuyoshi Sugiyama, Takeshi Kurata : Chapter 13 Class III Cabinet Line in Japan, Anthology of Biosafety: V. BSL-4 Laboratories, Edited by Jonathan Y. Richmond. America Biological Safety Association. 2002.

- (13) Shinohara, K., Sakai, K., Ando, S., Ami, Y., Yoshino, N., Takahashi, E., Someya, K., Suzuki, Y., Sasaki, Y., Kaizu, M., Lu, Y., Honda, M. : A highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus with genetic changes in cynomolgus monkey. *Journal of General Virology*. 80. 1231-1240. 1999.

学会

- (1) 篠原克明、倉田毅、高田礼人、早川成人、梶原唯行、小松亮一、神林敬吾 : 病原体保管庫用電子南京錠。第10回 日本バイオセーフティ学会学術総会・学術集会、2010年12月6-7日、横浜。
- (2) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Komatsu, R., Hayakawa, N., *Development of a security padlock. American Biological Safety Association, 53rd Annual Biological safety Conference, October 4-6, 2010. Denver, USA.*
- (3) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Komatsu, R., *How GPS works when your pathogens is transported. 13th Annual Conference of the European Biological Safety Association, June 22-23, 2010, Ljubljana, Slovenia.*
- (4) 篠原克明、倉田毅、高田礼人、早川成人、梶原唯行、小松亮一 : 病原体登録、保管、輸送、廃棄の一括管理システム (ICBS システム) の開発と検証。第9回 日本バイオセーフティ学会学術総会・学術集会、2009年12月10-11日、仙台。
- (5) 篠原克明、小野澤哲夫、熊谷慎介、佐藤清 : わが国におけるバイオハザード対策用防護具の現状。第9回 日本バイオセーフティ学会学術総会・学術集会、2009年12月10-11日、仙台。
- (6) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Hayakawa, N., Komatsu, R., Kajiwara, T., Kogure, K., *Reinforcement of automated logging system in storage of infectious materials. American Biological Safety Association, 52nd Annual Biological safety Conference, October 18-21, 2009. Miami, USA.*
- (7) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Hayakawa, N., Komatsu, R., Kajiwara, T., Kogure, K., *Automated logging system in storage of infectious materials. European Biological Safety Association, 12th Annual Conference, June 16-17, 2009, Stockholm-Solna, Sweden.*
- (8) 篠原克明 : バイオセーフティの実際。第6回日本防護服研究会学術総会、2009年、2月、東京。
- (9) 篠原克明 : バイオセーフティの実際。2008年度呼吸保護に関する研究発表会、特別講演。国際呼吸保護学会 ISRP アジア支部、日本呼吸用保護具工業会、2008年12月5日、東京。
- (10) Shinohara, K., Takemura, M., Kurata, T., Takada, A., Kogure, K. *Development of an automated log system in both Biosafety and Biosecurity. American Biological Safety Association, 51st Annual Biological safety Conference, October 19-22, 2008. Reno, USA.*
- (11) Shinohara, K., Nagasawa, H., Kumagai, S., Shimasaki, N. *Changes of micro-climate within protective clothing according to the worker' s movement. American Biological Safety Association, 51st Annual Biological safety Conference, October 19-22, 2008. Reno, USA.*
- (12) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Kogure, K., Ogino, S., Takemura, M., Kajiwara T., Kunugi, M. *Reinforcement of Bio-safety and Bio-security by automatic log system. Canadian Biosafety Training Partnerships, Canadian Biosafety Symposium 2008, June 1-3, 2008, Saskatoon, Canada.*
- (13) Shinohara, K., Nagasawa, H., Satoh, K., Kumagai, S., Shimasaki, N. *The pressure change in protective clothing. Canadian Biosafety Training Partnerships, Canadian Biosafety Symposium 2008, June 1-3, 2008, Saskatoon, Canada.*
- (14) Shinohara, K., Fukui, T., Fukumoto, K., Obara, K., Ishihara, M. *How to control the airflow and pressure for BSL-3 facilities. European Biological Safety Association, 11th Annual Conference,*

April 3-4, 2008, Florence, Italy.

(15) Shinohara, K., Nagasawa, H., Satoh, K., Kumagai, S., Shimasaki, N. Actual pressure changes in protective clothing. European Biological Safety Association, 11th Annual Conference, April 3-4, 2008, Florence, Italy.

- ・ 特許：バイオハザード対策施設の排気処理装置 特許第 3492723 号 平成 16 年 2 月 3 日。
- ・ **特許申請：個体識別を用いたバイオセキュリティシステム 特願 2005-66661。**
- ・ 特許申請：防護服素材の浸透試験方法と装置 特願 2005-120707。
- ・ 特許申請：パーソナルクリーンブース 特願平 03-170987、クリーンルーム・システム及びその管理方法 特願平 8-283741、安全キャビネット 特願平 10-14259 など 11 件。

「バイオハザード対策専用防護服の性能と用途基準の策定に関する研究、文部科学研究費補助金(15209020)平成 15 年度～18 年度(主任研究者)」: 本研究の成果は、バイオハザード対策用防護服に関する JIS T8122、JIS T8060、JIS T8061 の策定ならびに ISO/TC94/SC13 国内対策委員会委員及び ISO/TC94/SC13/WG6 (有害生物学的因子に対する防護服) 作業部会(副主査 2001 年 4 月～、主査 2007 年 7 月～)における ISO 規格の審査の際の基礎データとして貢献した

平成21年度・平成22年度成果概要 - 研究方針

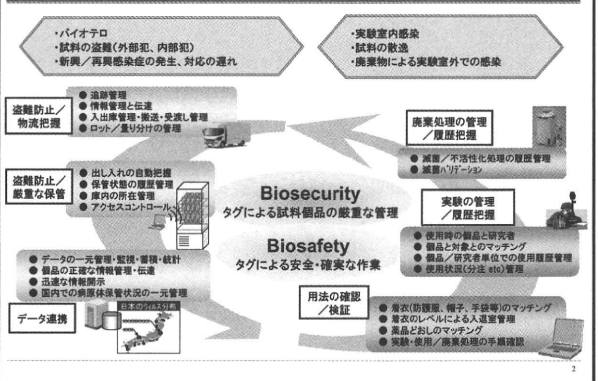
■ 研究開発の目的

- ICBSシステムの実用化及び様々なレベルの研究機関への普及を目的とし、下記の実現を試みる。
 - システムの『低コスト化』と運用負担の低減に関する導入障壁の排除。
 - 研究機関の多様な作業方法に対応可能とする運用障壁の排除。
 - 研究機関間の情報の一元化・共有化を可能とする情報伝達障壁の排除。

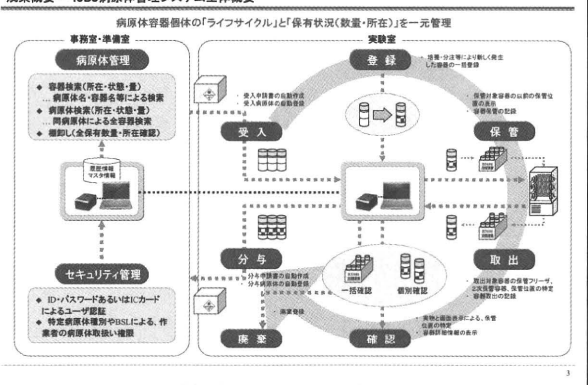
■ 実装方針

- 管理システムの改善 …… 平成21年度のフィードバックをもとに、多様な病原体取扱方法への対応、既存システムとの連携、既存消耗品・備品等への適用性を向上。
 - サーバー・データベース機能のASP化 …… サーバ機能をアウトソーシング可能とし、各研究機関でのサーバーの導入・保守運用を不要とすることで、システム導入障壁の低減を実現。
- 携帯端末への対応 …… 可搬性に優れた市販の携帯端末を応用することで、屋外での検体取扱い作業及び広範囲な屋内での病原体取扱い作業の利便性を向上。
 - 管理システムのネットワーク化 …… 研究機関毎の管理システムをネットワーク化することにより、特定病原体研究グループやパンデミックにおける情報の一元化・共有化を実現。

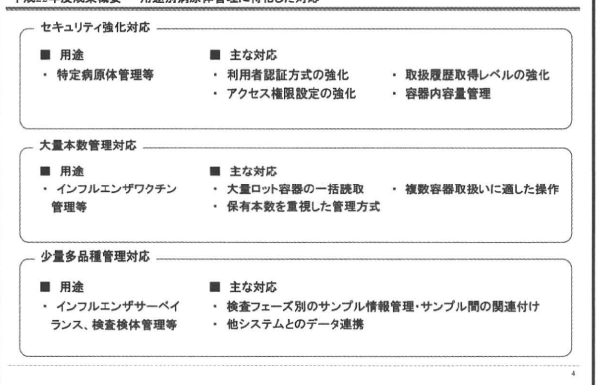
成果概要 - ICBS病原体管理システムのコンセプト



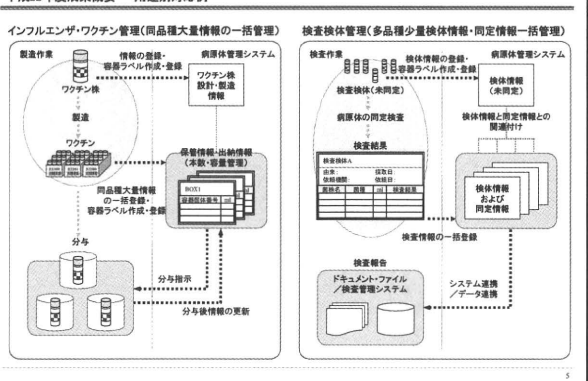
成果概要 - ICBS病原体管理システム全体概要



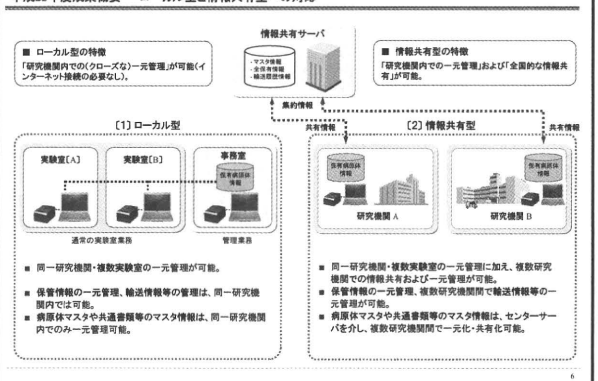
平成22年度成果概要 - 用途別病原体管理に特化した対応



平成22年度成果概要 - 用途別対応例



平成22年度成果概要 - ローカル型と情報共有型への対応



平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究

課題番号：H21-新興-一般-016

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：加藤 誠也

所属研究機関：公益財団法人結核予防会結核研究所

職名：副所長

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 64,350,000 円 2 年目 77,015,000 円

I. 研究の意義

- (1) BCG 直接接種開始後 4 年が経過し、これまでのコッホ現象の報告を集計・分析する必要がある。
- (2) 我が国では HIV 感染者が増加しているが、HIV 合併結核対策は十分とは言い難い。
- (3) 我が国において RFP を含む治療終了後の再発に関する前向き研究は行われていない。
- (4) 治療の短期化、治療困難な患者のために、新治療方式の開発・評価、薬剤耐性結核診療ガイドライン、細胞性免疫予後診断法の実用化を行う必要がある。
- (5) 小児結核の減少に伴い、医療レベル低下への対応及び BCG・学校検診等対策の再検討が必要である。
- (6) 結核菌の型別情報のデータベース化によって、感染経路の特定や接触者調査に利用できる。
- (7) 結核菌の毒力評価は未だ簡便・適切な方法が確立されていない。
- (8) 薬剤耐性サーベイランスは結核対策評価・作成上必須の情報である。
- (9) 結核菌の検出、抗酸菌種の同定、薬剤感受性試験には数週間を要するため、これに代わる迅速診断法の実用化が望まれている。迅速診断は結核の蔓延対策においても重要である。
- (10) Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) の、免疫脆弱集団における診断性能の評価は確立されていない。
- (11) DOTS に関して患者支援と治療成績の視点及び地域連携からさらに質の向上を目指す必要がある。
- (12) 医療提供体制の見直しが必要になっており、それとともに結核病床基準を設定する必要がある。
- (13) 院内 DOTS は一部の医療機関で未実施であり、実施機関でも状況方法に差がある。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) コッホ現象の出現状況、事後措置等を集計・分析し、必要があれば対応の改善に資する。
- (2) HIV 合併結核に対する保健師・医師の意識調査を行い、今後の対策の改善に反映させる。
- (3) 治療終了後の再発の実態を明らかにし、治療及び経過観察（管理健診実施期間）の検討に役立てる。
- (4) 新治療法によって、治療期間の短縮化、多剤耐性結核患者の QOL 向上と医療費節減が期待される。また、薬剤耐性結核診療ガイドライン、外科治療マニュアル作成により多剤耐性結核の標準的治療を全国に普及させる。
- (5) 小児結核：①感染診断法の反応性の精度検証、②診療支援体制の構築と診療ガイドラインの策定、③感染・発症に至る背景を明らかにし、効果的対策の対象集団を特定、④BCG 骨炎等副反応の把握
- (6) 結核菌型別データベース構築を促進するために、反復配列多型 (VNTR) 分析法の自動化システムの構築、型別分析の精度向上を目的とする。これを感染経路等の推定、疫学調査等の結核対策に活用する。
- (7) 結核菌の遺伝子型を利用し、競合感染モデルによる相対的毒力評価パネルを作成する。結核菌の毒力評価の方法を確立することによって、それぞれの感染制御上の緩急を考慮しうる。

- (8) 2007 年時点での薬剤耐性情報を把握し、過去の調査との比較によって対策評価と策定に貢献する。
- (9) 抗酸菌種の迅速同定法及び薬剤耐性結核の迅速遺伝子診断法の開発と評価を実施し、全自動化する。迅速診断法の確立は投与する抗結核薬の最適化、治療の効率化を促進する。
- (10) IGRA の免疫脆弱集団における診断性能を評価し、診断基準を確立する。また、高齢者における休眠期の結核感染を診断する方法を開発する。
- (11) 看護サービスの評価・分析及び地域連携の推進によって DOTS の質を向上させ、治療成績の向上に寄与する。
- (12) 結核病床、ユニット化病床、モデル事業病床等の設置基準策定の基礎資料とする。
- (13) 院内 DOTS の実施方法による成果を明らかにして、診療報酬上の評価の基礎資料とする。

Ⅲ. 2 年間の研究成果

・研究代表者（加藤誠也）：

- (1) 平成 17-20 年のコッホ現象報告の集計・解析を行い、結核病学会誌に掲載された。（研究完了）
- (2) 研修に参加した保健師・医師を対象に HIV 合併結核についての調査を実施し、結核患者への HIV 検査が一般的には実施されていないことが示唆された。
- (3) 結核療法研究協議会の研究として再発に関する前向き研究を開始した。
- (4) 分担研究者（伊藤邦彦）と共にドイツ及び日本国内の結核病床等の現地訪問調査を行った。
- (5) 院内 DOTS を実施している病院における業務量、実施方法及び患者の DOTS に対する理解度・満足度調査の計画を策定（年度内実施の予定）

・研究分担者(岡田全司)：

- (1) 新しい抗結核薬リファブチン及びリネゾリド、メロペネム - クラブラン酸の有効性、副作用等に関する調査を開始し、リファブチン、リネゾリドの有効性が示唆された。
- (2) リファブチン薬剤感受性迅速診断法を開発し、リファンピシン耐性菌で検討し、18.6%が感受性であった。
- (3) モキシフロキサシンの日本での MDR-TB に対する治療の検討を実施し、著効例が示された。
- (4) 多剤耐性結核や難治性結核患者の宿主要因（予後）の SNP 解析、VNTR 解析より感染力を解析中。
- (5) 結核病棟における N95 マスク着用の感染防止に有効である実証を QFT 検査で明らかにした。
- (6) 外科治療マニュアル改訂版を計画中。

・研究分担者(徳永修)

- (1) 小児を対象として T-SPOT の反応性を検討し、QFT よりも優れた感度を有することを明らかにした。
- (2) 小児整形外科診療施設を対象に BCG 骨炎アンケート調査を実施し、2005 年以降増加傾向があった。
- (3) 登録者情報システムから 2009-10 年の小児結核症例を抽出し、保健所に対して患者背景、診断治療に関する調査を実施した。
- (4) 近畿地区及び首都圏で医療機関・保健所が参加して小児結核症例合同検討会を実施し、注意喚起と予防・診断・治療支援の課題を検討した。

・研究分担者(前田伸司)

- (1) キャピラリー電気泳動システムを利用して PCR 産物の分子量測定するシステムでコピー数へ変換するためのプログラムの開発中。
- (2) 自動シークエンサーを利用したフラグメント解析を行うシステムの開発：プライマーを 4 色蛍光で標識してマルチプレックス PCR が可能な組合せを作成し、解析ソフトの GeneMapper の設定を行い、これら

のシステムで分析しコピー数への換算等も可能な状態とした。

・研究分担者(御手洗聡)

- (1) 二種の異なる結核菌の競合感染実験系を作成し、競合感染実験を実施し、結果の評価中である。
- (2) 結核菌の発育速度をモニターするため、振盪培養 OD モニタリング装置を開発した。
- (3) 二種の異なる結核菌の競合感染モデルを作成するため、VNTR による遺伝子タイピングを基礎とした、Real-time PCR による簡便な相対量定量システムを作成途中にある。

・研究分担者(山岸文雄)

- (1) 2007 年に収集した約 2,800 株について薬剤感受性検査を終了し、臨床検査情報との相関解析中。全体的に薬剤耐性率は低下傾向にあるが、未治療の耐性率は 2002 年に比較して有意な減少は認められなかった。
- 研究分担者(切替照雄)

- (1) ラインプローブ法を用いたイソニアジド高度耐性結核、キノロン耐性結核の迅速診断法を開発した。同じく抗酸菌種の迅速同定法を開発した。また、各々の診断法に関して多施設臨床評価試験を実施した。

・研究分担者(原田登之)

- (1) effector memory T 細胞と central memory T 細胞の存在の解析のために、細胞内サイトカイン染色を用いた FACS 法、および ELISPOT による二重染色法のシステムを確立した。
- (2) これまでに検討した抗原は結核未感染健常者においても反応が認められ、休眠期の診断には適さないことが示された。

・研究分担者(小林典子)

- (1) DOTS 実施状況の調査を行った。タイプ別実施割合は A: 4.1%、B: 61.7%、C: 95.7%であった。
- (2) 地域 DOTS の基本的な要素及び考え方を整理し、“円滑に進めるための指針”案を作成した。
- (3) コホート観察別に見た予後調査の実施と分析を実施した。再発は、既往の治療が円滑に行われなかったときに多いことが明らかになった。

・研究分担者(伊藤邦彦)

- (1) ドイツの結核病棟の視察を行い、医療の質の確保、病床運営、アメニティなどの調査を行った。
- (2) 結核病床を持つ結核病棟、ユニット化した結核病床、モデル病床、二種感染症指定医療機関 20 か所の現地訪問調査を実施した。
- (3) 上記(2)の成果に基づき、結核病床及び二種感染症指定医療機関へのアンケート調査を実施 (予定)

IV. 23 年度の課題

- (1) 全国の結核医療施設を対象に HIV 感染のリスクの認識等を含めた調査を行う。
- (2) 再発に関する前向き調査は進行中。
- (3) ①新抗結核治療薬に関するアンケート再調査, ②HIV/TB,MDR 患者への新抗結核治療薬の検討, ③潜在性結核感染症の治療方式の確立, ④多剤耐性結核患者の全国調査の継続、診療ガイドラインの作成、外科療法システムの構築, ⑤新規抗結核剤の動物での結核治療法の開発, ⑥細胞性免疫予後診断法の開発
- (4) 小児結核: ①診療支援体制の構築, ②結核診療ガイドラインの策定, ③集団感染事例の収集とその解析, ④IGRA 等の特異度の検討 (感染リスクを有しない小児)
- (5) VNTR 分析法の自動化システム: 簡便な解析用の DNA 調製法の開発及び大量株分析による開発した分析システムの検証。また, SNP s 解析による結核菌の系統分析方法を開発する。
- (6) 結核菌の感染性・病原性評価: ①Real-time PCR 定量系を確立する。②感染性が異なると思われる検体を用いて、競合感染実験を行う。

- (7) 薬剤耐性実態調査：感受性検査結果と臨床情報との相関解析を実施完了し、特に多剤耐性結核菌の二次薬等への耐性状況を追加調査する。
- (8) カナマイシン耐性・アミカシン耐性結核の迅速遺伝子診断法を開発し、臨床試験を実施する。MDR 及び XDR-TB の迅速診断法を開発し、臨床試験を実施する。全ての迅速診断法に関して全自動化装置を開発し、臨床試験を実施する。
- (9) ①新たな可能性のある休眠期抗原を入手し、これらの抗原に対する免疫応答を検討する。②抑制性 T 細胞の作用を阻害した条件下で、結核菌抗原に対する免疫応答の検討を行う。
- (10) 「外来 DOTS 手引き」の有用性の検討、DOTS の費用分析等による評価を行う。
- (11) 結核病床の設置基準案の策定
- (12) 院内 DOTS の調査結果の解析と診療報酬評価の基礎資料作成

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 日本の HIV 合併結核対策の現状に関する情報を今後の HIV 合併対策の策定に活用する。
- (2) ①治療短期化による医療費節減, ②多剤耐性医療の進歩, ③外科治療の質の維持
- (3) 効果的・効率的な小児結核対策施策（ワクチン, 健診, 診療体制）を検討するために有益な資料となる。
- (4) VNTR 解析自動化システムの構築により、結核菌型別の普及および全国規模のデータベース構築に寄与
- (5) 菌の感染力等の評価が可能になれば潜在結核感染症診断・治療など効果的・効率的な対策に活用可能
- (6) 薬剤耐性サーベイランスの結果は結核対策評価・策定に有用である。
- (7) 耐性結核の迅速遺伝子診断法：結核の蔓延対策、診断・治療の効率化を促進することができる。
- (8) 高齢者における正確な結核感染診断法の確立によって発病・予防等の対策に貢献できる
- (9) 日本版 DOTS の研究成果は DOTS をより良質にかつ広範に普及させるために有用である。
- (10) 調査結果を基礎データに病床基準案を策定する。
- (11) 院内 DOTS のさらなる推進・質の向上と診療報酬加算の評価材料とする。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者（加藤誠也）

- 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
- 2) 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
- 3) 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) 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: 59:1191-7..

研究分担者(岡田全司)

- 1) Yoshida S, Suzuki K, Iwamoto T, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M. Comparison of rifabutin susceptibility and rpoB mutations in multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains by DNA sequencing and the line probe assay. *J Infect Chemother*. 2010;16(5):360-3.
- 2) 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、岩本朋忠、富田元久、和田崇久、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 rpoB 遺伝子の変異の関係。結核; 2009; 84, 429
- 3) 岡田全司、坂谷光則、鈴木克洋、露口一成、金丸典子、豊田恵美子、西村一孝、村上一生、田尾義昭、松本智成：結核新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価：調査票（新しい結核治療剤使用）作成。
(2009 年 11 月 11 日)

・研究分担者(徳永修)

- 1) 徳永 修：小児における潜在性結核感染症の診断と治療。小児科 2010 ; 51 : 1221-26

・研究分担者(前田伸司)

- 1) 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
- 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) 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.

・研究分担者(御手洗聡)

なし

・研究分担者(切替照雄)

- 1) 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*, 2010, doi: 10.1099/jmm.0.024729-0. *in press*.
- 2) 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.
- 3) 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.

・研究分担者(原田登之)

なし

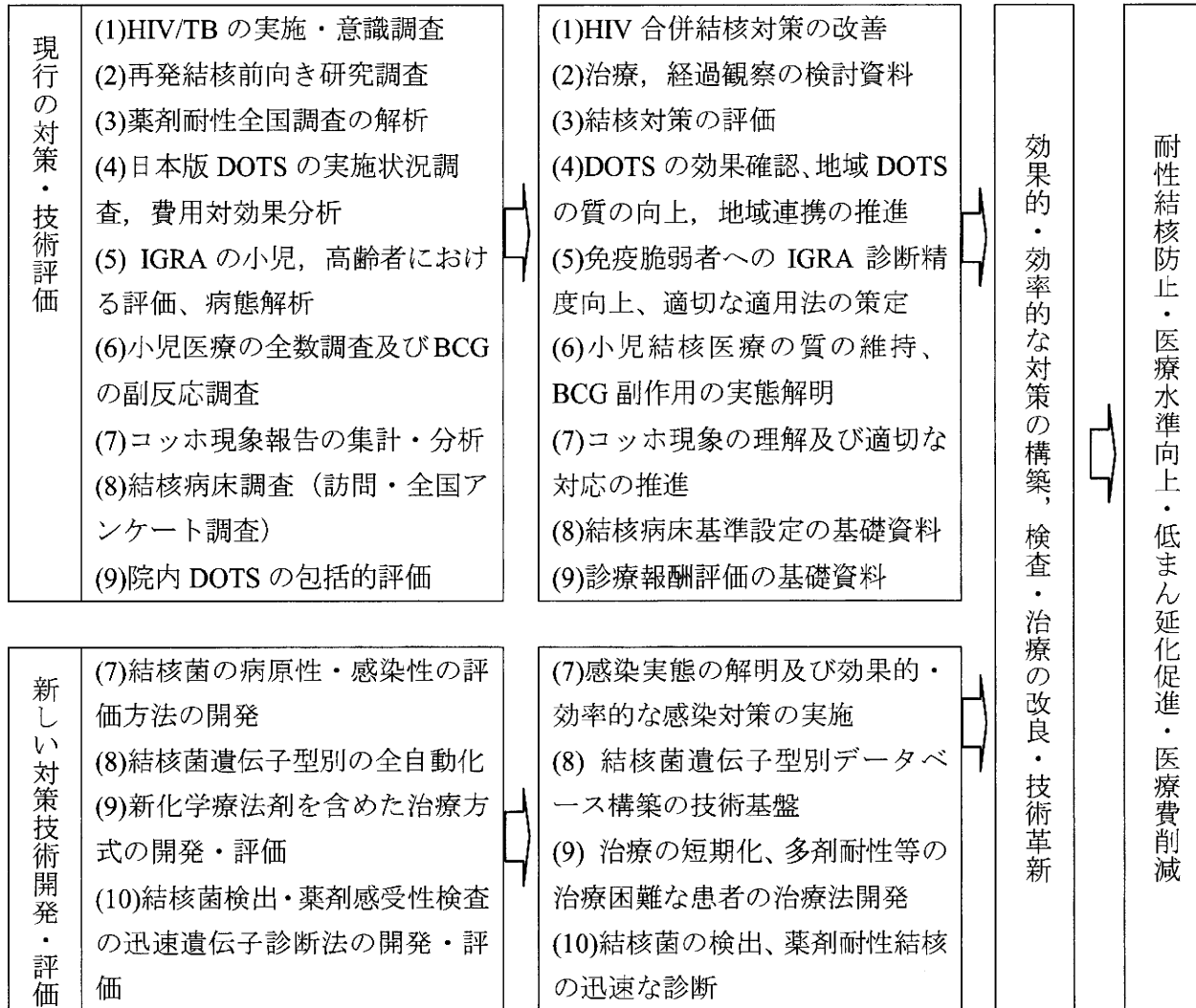
・研究分担者(小林典子)

なし

Ⅶ. Ⅲ(2年間の研究成果)の概要図等

目的と方法

期待される成果



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

財団法人結核予防会結核研究所 (平成 12 年 4 月から現在まで)

札幌医科大学医学部内科学第三講座 (昭和 56 年 4 月から平成 4 年 12 月まで)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

石川信克、森亨、

・主な研究課題

- ・ 低まん延状況下における結核対策
- ・ 潜在性結核症の治療 (平成 17 年度厚生労働科学特別研究)
- ・ 結核対策の新技术開発と対策への適用
- ・

・これまでの研究実績

- 1) 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; 59:1191-7..
- 2) H Hoshino, K Uchimura, S Kato. Factors associated with declining numbers of chronic TB excretors in Japan. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2010;(in press)
- 3) S. Maeda, T. Wada, T. Iwamoto, Y. Murase, S. Mitarai, I. Sugawara, S. Kato. 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 rapid detection of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol*, 2010, doi: 10.1099/jmm.0.024729-0. *in press*.
- 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*,
- 6) 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 streptomycin resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the Tokyo Metropolitan area in Japan. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 138, <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/138>
- 7) Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S, Maeda S. Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol.* 2008; 57: 873-880

- 8) A. Ohkado, M. Nagamine, Y. Murase, K. Uchimura, Y. Tastumi, N. Yamada, M. Ohmori, S. Maeda, H. Maeda, S. Kato, T. Mori, N. Ishikawa. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in an urban area in Japan, 2002-2006. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2008; 12(5): 548-554
- 9) S Sekiguchi J, Miyoshi-Akiyama T, Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z, Kirikae F, Toyota E, Kobayashi I, Morita K, Kudo K, Kato S, Kuratsuji T, Mori T, Kirikae T: Detection of multi-drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 45: 179-192, 2007
- 10) Sekiguchi J, Nakamura T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae F, Kobayashi I, Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z, Morita K, Suetake T, Yoshida H, Kato S, Mori T, Kirikae T.: Development and evaluation of a line probe assay for rapid identification of pncA mutations in pyrazinamide-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *J Clin Microbiol* 45:2802-2807, 2007
- 11) 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
- 12) 星野齊之, 加藤誠也, 石川信克. 近年に於ける小中学校生の結核発生状況の検討. *結核* 2010; 85 (印刷中)
- 13) 加藤誠也. 事業所健診の展望. *健康管理* 2010; 677: 20-30
- 14) 加藤誠也. 小児の結核. *健康教室* 2010; 714: 56-59
- 15) 加藤誠也. 結核対策のこれから. *保健師・看護師の結核展望* 2009; 94: 19-25
- 16) 加藤誠也, 飛世克之. 感染症法のもとでの結核医療のありかた. *結核* 2010; 85: 95-111
- 17) 星野齊之, 内村和広, 加藤誠也. 集団感染事例における初発患者の職業の影響. *結核* 2009; 84: 661-666
- 18) 加藤誠也. 低蔓延時代の結核対策の保健・医療組織と人材育成の課題. *日本公衆衛生学会雑誌* 2009; 56 (7): 481- 484
- 19) 加藤誠也. BCG 接種制度改正—その後. *保健師・看護師の結核展望* 2009; 93: 2- 7
- 20) 加藤誠也. 最近の結核. *皮膚病診療* 2009; 31: 146- 150
- 21) 加藤誠也. 潜在性結核感染症と結核の入退院基準. *小児科* 2009; 50(6): 743-748
- 22) 加藤誠也. 現場を支える結核対策指導者養成研修の現状と課題. *公衆衛生* 2009; 73: 180- 183
- 23) 加藤誠也, 高鳥毛敏雄, 伊藤邦彦, 成田友代, 吉田道彦, 御手洗聡. 低まん延下に向けた結核対策のあり方. *結核* 2009; 84: 91-94
- 24) 伊藤邦彦, 吉山崇, 加藤誠也, 石川信克. アンケート調査に基づく結核患者収容の出る病床の運営上の問題点. *結核* 2009; 84: 9- 14
- 25) 御手洗聡, 加藤誠也. 「ワクチン予防可能疾患の病原診断とその読み方」. *結核. 小児科* 2009;50 (1): 43-49
- 26) 加藤誠也. 感染症法の改正と結核対策. *化学療法の領域* 2008; 24: 553-559
- 27) 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* 2008; 83: 673-678
- 28) 伊藤邦彦, 吉山 崇, 永田容子, 小林典子, 加藤誠也, 石川信克. 結核治療中断を防ぐために何が必要か? *結核* 2008; 83: 621-628
- 29) 藤木明子, 加藤誠也. 結核菌検査の国際的人材育成とその成果—結核研究所・国際研修結核菌検査コースの 33 年(1975-2007). *結核* 2008; 83: 475-479
- 30) 加藤誠也. 職場における新しい結核予防管理の実際. PP.27-34. 職場の感染症対策. 産業医学振興財団. 平成 20 年 9 月

- 31) 加藤誠也. 入退院基準とその運用について—法改正その後の結核対策. 保健師・看護師の結核展望 2008; 90: 10-13
- 32) 加藤誠也. 超多剤耐性結核 - その概要. 保健師・看護師の結核展望 2008; 90: 14-19
- 33) 加藤誠也. 新たな結核対策の体制づくり. 結核 2007; 82: 954-956
- 34) 加藤誠也. 結核予防法の感染症法統合と呼吸器臨床. 呼吸器科 2007 ; 11: 435-441
- 35) 加藤誠也. 感染症法における結核対策. 主な改正点とその運用. 保健師・看護師の結核展望 2007; 89: 6-12
- 36) 加藤誠也. 改正感染症法における結核対策. 病原微生物検出情報 2007; 27: 190-192.
- 37) 加藤誠也. 感染症法廃止後の結核対策. 健康管理 2007; 640; 6-17
- 38) 湯浅資之, 加藤誠也, 中原俊隆. 結核に対する関心を惹きつける保健医療政策(DOTS). 公衆衛生 2007; 71: 67-72
- 39) 伊藤邦彦, 星野斉之, 中園智昭, 増山英則, 杉田博宣, 吉山崇, 加藤誠也. イソニアジドによる潜在性結核治療での肝障害以外の副作用. 結核 2007; 82: 1-9
- 40) 前田伸司, 菅原勇, 加藤誠也: 日本, 中国, 韓国における結核分子疫学担当者会議開催報告. 結核. 2007; 82: 925-927
- 41) 加藤誠也. 結核予防法の改正. 健康管理 2006, 620; 6- 20;
- 42) 加藤誠也. 結核対策はどうなるか. 保健師・看護師の結核展望 2006; 87: 7-10
- 43) 加藤誠也. コッホ現象の厚生労働省報告について. 保健師・看護師の結核展望 2006; 87: 60-62
- 44) 加藤誠也. 州および CDC における対策. 保健師・看護師の結核展望 2006; 88:17-21
- 45) 伊藤邦彦, 星野斉之, 中園智昭, 増山英則, 杉田博宣, 吉山崇, 加藤誠也. イソニアジドによる潜在性結核治療での肝障害. 結核 2006; 81: 651-660
- 46) 加藤誠也. BCG 直接接種. 保健師・看護師の結核展望 2005; 85: 2-6
- 47) 加藤誠也. 確実な服薬支援の取り組み—日本版 21 世紀型 DOTS. 地域保健 2004; 35 (6): 38-47
- 48) 加藤誠也, 小林典子, 永田容子. 結核対策における保健師・看護師の役割—ロンドンの TB ナースの活動から—. 公衆衛生 2005, 69; 199- 202
- 49) 加藤誠也. ハイリスク層に対する健診を考える委員会より—高齢者施設における健診の考え方—. 保健師・看護師の結核展望 2004: 83; 83- 85
- 50) 加藤誠也. ロンドンスタディツアー報告. 保健師・看護師の結核展望 2004; 84: 157- 160
- 51) 加藤誠也, 小林典子, 永田容子: 事例研究 多剤耐性結核症によって死亡に至った一例から学ぶこと. 保健師・看護師の結核展望 82 2003: 86-91

単行本

- 1) 加藤誠也: 改正の背景と考え方. 結核医療の基準 (平成 21 年改正) とその解説, 石川信克監修. 結核予防会、2009 年, 7-20
- 2) 加藤誠也: 感染症法における LTBI の取り扱い. 製材性結核感染症—概念と診療のポイント, 石川信克監修. 結核予防会、2009 年, 13-22
- 3) 加藤誠也: 職場における新しい結核予防管理の実際. 産業保健ハンドブック VI 職場の感染症対策, 和田攻監修. 財団法人産業医学振興財団, 東京, 2008 年, 27-34

知的財産権の取得及び申請状況、

なし

研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なもの

- 1) 平成 22 年 11 月 20 日に開催された第 21 回厚生科学審議会感染症分科会結核部会において、院内 DOTS の評価に関する研究について中間報告を行った。
- 2) 平成 22 年 11 月 5 日に開催された第 20 回厚生科学審議会感染症分科会結核部会において、病床訪問調査の中間報告を行った。
- 3) 平成 22 年 6 月 30 日に開催された第 18 回厚生科学審議会感染症分科会結核部会において、コッホ現象の分析結果について資料を提出した。
- 4) 平成 21 年 10 月 29 日に開催された第 15 回厚生科学審議会感染症分科会結核部会において、諸外国及び今後の医療提供体制について提案を提出した。
- 5) 平成 20 年 12 月 5 日に開催された第 14 回厚生科学審議会感染症分科会結核部会において、長期入院患者について報告を行った。
- 6) 第 12 回厚生科学審議会感染症分科会結核部会において、慢性排菌患者に関する報告を行った。

結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究

目的と方法
期待される成果

<p>現行の対策・技術評価</p> <p>(1)薬剤耐性全国調査、 (2)日本版DOTSの費用対効果分析 地域DOTSの質向上のための検討 (3)新しい感染診断法であるIGRA の免疫脆弱者における評価、 (4)小児医療の全数調査及びBCGの 副反応調査、</p>	<p>(1)薬剤耐性結核対策の評価、 (2)DOTS戦略の効果確認、地域 DOTSの質の向上、 (3)免疫脆弱者へのIGRA診断精 度向上、適切な適用法の策定、 (4)小児結核医療の質の維持、 BCG副作用の実態解明と対策、 将来的なBCG施策の検討材料、</p>	<p>効果的・効率的な対策のため技術革新・改良</p> <p>耐性結核防止・医療水準向上・低まん延化促進・医療費削減</p>
<p>新しい対策技術開発・評価</p> <p>(5)結核菌の病原性・感染性の評価 方法の開発、 (6)結核菌遺伝子タイピングの広域 実施の有用性評価、遺伝子タイ ピングの全自動化、 (7)新化学療法剤を含めた治療方 式の開発・評価、 (8)結核菌検出・薬剤感受性検査の 迅速遺伝子診断法の開発・評価、 (9)その他：入院期間短縮化の方策 医療体制調査、HIV合併結核調査</p>	<p>(5)感染実態の解明及び効果的・ 効率的な接触者健診の実施、 (6)遺伝子型別サーベイランス 構築の技術基盤開発、その全国 展開の有用性確認、 (7)より早期の治療、多剤耐性等 の治療困難な患者の治療開発、 (8)結核菌の迅速な検出、薬剤耐 性結核の迅速な診断 (9)入院期間短縮化、HIV合併結 核の医療の向上、最適な医療提 供体制構築</p>	

コッホ現象報告の分析

【目的】コッホ現象報告の集計・解析を行い、BCG接種の実施方法の改善に役立てる。

【方法】平成17年4月から21年3月までの4年間に厚生労働省にコッホ現象として報告された814例の集計・分析を行った。

【結果】1. 報告例は、都道府県により大きな違いがあった。これは感染危険度の違い以上に、接種時の保護者への説明、相談後の対応、市町村から都道府県までの報告システムなど人為的な要因も関与しているものと考えられた。
2. コッホ現象に係る重篤な副反応の報告は認められなかった。

都道府県別出生10万対報告件数
(平成17年度から20年度)

【結論】

- 報告数には人為的な要因が関係している可能性があるため、今後の保護者及び医療機関等に対してコッホ現象に関する正しい情報提供を必要とする必要がある。
- BCG直接接種は安全であることが確認できた。

新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価

1. 結核新化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価：
【方法】新しい抗結核薬リファブテン及びリネゾリド、メロベネム-クラプラン酸の投与症例数、多剤耐性結核に対する有効性、副作用等を全国結核診療施設(269施設)に調査票を送付し、調査を行った。
【結果】リファブテンはRFP耐性結核の29.4%に有効で副作用は白血球減少症。リネゾリドは66.7%に有効で副作用は末梢神経障害と骨髄抑制であった。

2. リファブテン(RBT)の薬剤耐性及び迅速診断法の開発

- 102例のMDR-TB菌中19例(18.5%)にRBT感受性であった。
- rpoB genotypeの解析よりコドン516が(Asp→Val)変異でRBT感受性発見。これをLine probe assay: ジェノスカラー・RifTBキット(保険点数あり)で迅速診断できることを発見。
- 上記RFP耐性RBT感受性菌19例中17例(89%) Asp516Valであり、迅速診断できた。
(J. Infect. Chemother. 2010;16:360-3)

3. モキシフロキサシン

- 海外ではファーストラインへの置き換えが検討。
- 日本でのMDR-TBに対する検討を行った。着効例が示された。

4. 新薬について：

- ① PNU-100480はリネゾリドの骨格の新しい化学療法剤として開発された。副作用(末梢神経障害、骨髄抑制)少ない。血中濃度も安定。(第一相試験)
- ② 日本で開発されたCPZEN-45がWHO Stop TBのパイプラインにpreclinical drugとしてノミネートされた。
- ③ 有力なOPC-67683、TMC-207やPA-824は現在phase II b試験。

5. 外科治療法：

- 多剤耐性結核(MDR-TB)19例の手術症例を検討した。
- 手術死亡はなく、再排菌は4例と79%が排菌陰性化した。
- MDR-TBに対する手術治療法は有効なことが示された。
- 現在、外科治療マニュアル改訂計画中。

小児結核対策・医療の評価

1. QFT-3G及びT-SPOTの性能比較

- T-SPOTがQFTに比して低年齢小児における潜在性結核感染をより良好な感度で診断できる可能性があり、今後、T-SPOTの特異度検討を予定している。

2. 小児結核症例検討会の開催

【目的】小児結核に対する関心を喚起し、症例の課題を検討し、予防、早期発見、治療支援に活かす。

【経緯】7年前より近畿地区において小児結核症例検討会を継続して開催してきた。

【成果】今年度は首都圏においても初めての症例検討会を開催した

3. BCG接種後の骨炎発生調査

【目的】BCGワクチン接種後骨炎/骨髄炎の発生傾向を把握する。

【方法】文献調査、アンケート調査等により近年の発生例を収集した。

【結果】

【考察】接種時期の変更、副反応への関心の高まり、調査方法の違い、BCG菌同定技術の進歩等の可能性があり、正確な把握が必要

4. 小児結核症例実態調査の実施

【方法】2008, 09年に結核登録者情報システムに登録された小児結核症168例の登録保健所に調査票を送付し背景、診断、治療、予防可能性等を調査。

【結果】(検討対象141例)：

- ・大阪20, 東京17, 神奈川15, 愛知8, 千葉7, 埼玉6と大都市部に偏在する傾向。
- ・外国籍或いは高蔓延国での居住歴があった例が20例(14%)。
- ・空洞を有しない肺結核、肺門部リンパ節結核症例が多かったが、空洞を有する肺結核(9例)、結核性髄膜炎・粟粒結核(6例)等の重症例も認められた。
- ・感染源は同定可能108例中、父母66例、祖父母19例など身近な親族が多かったが、学校教師や塾講師など5例見られた。
- ・発病要因は感染源の発見の遅れ(78例)、BCG未接種(13例)、周産期の感染機会(12例)、接触者健診の不備(11例)などが挙げられた
- ・治療レジメとしてはHRZ(66例)、HRSZまたはHREZ(37例)が多く選択されていたが、HR2剤(10例)、HRSまたはHRE(16例)等のレジメも実施されていた

【考察】これまでの実態調査で登録症例の約1/3程度に留まっていたが、今回は対象期間の小児結核症例をほぼ全例把握、過去にこのような精度の高い実態調査は実施されていない。本調査結果は小児結核が順調に減少してきた状況で、小児結核対策を再考するために非常に有益な材料となりうる。