

201123036A

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

海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡田 全司

平成 24 (2012) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告			
海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究	岡田全司 (鈴木克洋)	-----	1
II. 分担研究報告			
1. 多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策	永井英明	-----	69
2. 日本、中国、韓国および台湾で分離される結核菌の型別解析	加藤誠也	-----	73
3. 国立国際医療研究センターにおける外国人結核の臨床像と分子疫学解析	小林信之	-----	77
4. 全国病院施設・保健所との連携による多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策	藤田 明	-----	83
5. 黒竜江省で収集した結核菌の分子疫学的解析	服部俊夫	-----	88
6. 日本（大阪・神戸・西日本）における海外から輸入される結核の実態把握及び分子疫学的解析	下内 昭	-----	91
7. 難治性結核の分子疫学的解析とHIV合併結核研究	野内英樹	-----	94
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	-----	99
9. HIV合併結核の病態に関する研究	櫻田紳策	-----	102
10. アジア諸国・日本の外国人多剤耐性結核患者TLR・リポカリン2の反応性と治療ワクチン開発の研究	竹田 潔	-----	106
11. 国立国際医療研究センターにおけるHIV合併結核症例の解析	青木孝弘	-----	109
12. 研究協力者研究報告		-----	112
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		-----	126
IV. 研究成果の刊行物・別刷		-----	130

平成23年度

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）

総括研究報告書

海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究

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
(研究分担者 鈴木克洋 統括診療部長)

研究要旨 (図1)

I. 日本の外国人結核

1. 外国人結核調査票年度別解析 2,136 例 (2006～2008 年全国保健所・病院 800 施設) 中 多剤耐性結核は 3.8%と高頻度。INH 耐性や RFP 耐性も高率。XDR-TB も存在。20 代が多い。国籍は中国、フィリピン、韓国の順に多い。来日 1～3 年発症多し。外国人結核患者数は年々増加。中国、フィリピン出身者が年々増加傾向。東京都、愛知県で増加。愛知県企業への移民増加示唆。患者管理上の問題として言語の壁や治療途中での帰国率が高いが、より詳細な問題点の解析を行った。(岡田)
さらに強い感染力を持つスーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌 (S・S 多剤耐性結核菌：我々が世界に先駆けて発見) が日本のみでなく、中国にも存在し、S・S 多剤耐性結核の患者の中国と日本の移動が示唆された。
2. 国立国際医療研究センターにおいて最近 5 年間で診療した外国人結核患者は 138 名であり、20～30 歳代の若年層が多く、日本人結核患者と比べて女性の率が高かった。国籍別では、中国、フィリピン、韓国の順に多く、最近 2 年間ではとくにフィリピン国籍の増加を認めた。全体 138 名のうち約 4 分の 1 は、東京都新宿区在住である。新宿区における結核罹患率は全国平均の 2 倍以上であり、その中でも外国人結核の割合は全結核患者の 11%程度と高く、国籍については韓国が多い傾向が続いていた。
3. 分子疫学研究 (小林、下内、切替)
外国人結核菌株の RFLP 解析から、87 株のうち 30%は相同性 70%以上のクラスター I (グループ I) を、5 株 (6%) はクラスター II (グループ II) を形成。外国人結核患者の間で感染の可能性。「グループ I」ではそれ以外と比べて、中国、韓国など東アジア出身者が多く、薬剤耐性率や HIV 合併率が高い傾向であった。さらに、「グループ I」では蔓延型の北京型株が多く、日本人とのクラスター形成率が高い傾向にあった。以上のことから、中国、韓国など東アジアから蔓延型の北京型株が日本国内に入りこみ、日本人とクラスターを形成している可能性が示唆された。
4. 外国人結核・帰国者結核 (中国残留孤児で帰国した人や子育て支援に観光ビザで入国した人などが含まれる) の実態把握と対策 (豊田)
5. 大阪市における外国人結核の現状
外国出生群では若年学生が多く、入国後早期に在籍することが多いと思われる日本語学校における健診を強化する必要性が示唆された。塗抹陰性者が多く診断に苦慮するケースもあると予想され、外国人結核に関する医療機関への啓発が重要であると思われた。MDR-TB が多く、治療脱落、転出者が多い傾向にあり、外国人では最後まで治療を終えることができるよう支援していくことが重要であると考えられた。(下内)

II. HIV合併

1. 2007年～2010年の間、結核病床を多数抱える国立病院機構（NHO）病院におけるHIV感染症合併結核の実態調査を行った。NHO病院143施設に対して調査票を送り、2007年～2010年の間に入院したHIV感染症合併結核症例数の把握と臨床データの集積を行った。毎年、4000人台の結核患者が入院し、そのうちHIV陽性者は15～19人であり、率としては0.34～0.46%（平均0.4%）であった。ほぼ毎年、同程度の率でHIV陽性者が入院することが分かった。HIV感染症に合併した結核は、総数としては68例と多くはないが、今後増加するものと思われる。その中で多剤耐性結核は3例（4.4%）であり、非HIVの結核における頻度よりも高い。今後、HIV感染症における多剤耐性結核に注意を払っていく必要がある。（永井）
2. 全国のHIV（エイズ）診療拠点病院・結核診療病院（国立病院機構を除く）、保健所を対象に、2007年から2009年におけるHIV合併結核症例の有無に関する調査の結果、HIV合併結核のうち多剤耐性結核は2例であり、地域も異なっていたことからHIV感染者の間で多剤耐性結核がまん延している状況はないと考えられた。医療機関からは合計129例のHIV合併結核症例が報告され、一部重複例が存在すると思われるものの、結核登録情報システムによるHIV合併例数統計では把握されていない患者が存在すると推測された。症例を有する施設に対する匿名化症例調査票を用いた二次調査によれば、外国人では何らかの薬剤耐性を有する例が13.8%であり、日本人の8.1%よりも多い傾向であった。RFP耐性の2例の出身国は東南アジアであり、多剤耐性でなかったものの引き続き耐性菌の動向には注意を要する。（藤田）
3. HIV合併結核129例（国際医療セ）男性91%、平均発症年齢39、外国籍24%、平均CD4数 165、多剤耐性結核2.0%。治療に難渋する症例を認めるが、当センターでは結核での死亡例は認めなかった。世界と本邦では、HIV合併結核症例の結核による死亡率は大きな隔たりを認めた。（青木）

III. 日本・中国・韓国・台湾の分子疫学研究

1. VNTRのMST解析で、日本、韓国の結核菌は北京型の“祖先型”、中国は北京型の“蔓延型”、韓国はRD181陽性、台湾は非北京型で、日、中、韓、台の結核菌は各々区分可能な発見。（加藤・前田）
2. シークエンサー 全ゲノム比較で北京型と非北京型を型別できる SNP 型別システム開発中。非北京型、北京型（蔓延型）、北京型（祖先型）の3つに分類可の発見。
3. SNPとVNTR法でアジア各国由来結核菌を区分・分類できる方法解析中。

IV. アジア諸国の多剤耐性結核

1. タイでのHIV合併結核493名中活動性結核15.6%存在（野内）
複十字病院とタイ・チェンライ県において、難治性結核患者（多剤耐性・再発・治療失敗例）の検体バンクとコホート研究を実施している。得られた疫学情報、臨床情報、細菌学的情報と共に、血液サンプルを活用して、結核の感染・発病と治療転帰のモデルに基づき、難治化していない新規の結核患者、及び結核を発症していない正常人と比較する事により、多角的に難治化に関する因子の同定を進めている。今年度は、日本における検体バンクと臨床疫学因子解析を進め、2007年1月1日より2011年10月末までに登録された結核患者1,909名において、外国と関連がある結核患者は109名で、そのうち多剤耐性結核患者は28名(25.7%)であった。これは、外国と関連のない結核患者1,800名での、多剤耐性結核患者67名(3.7%)と比べて、オッズ比8.94(95%信頼区間5.46-14.6)と有意に高いものを同定した。海外からの多剤耐性結核は、外国人のみならず、日本国籍で渡航していた事例も認められ、分子疫学解析が期待される。HIV合併結核研究としては、症例のあるタイにて潜在性結核感染の診断について、IGRA(Interferon gamma release assay)がなされている247名を含む493名の属性を調査し、検体バンクを活用して検討を進める。
2. HIV合併結核バイオマーカーとしてgranulysin有望（タイ 櫻田）
3. ベトナム INH代謝NAT2遅延型は多剤耐性結核で少ない（慶長）
4. 中国 ハルピン市では治療経験群の80%が薬剤耐性結核。北京型結核菌膜蛋白Rv0679の新診断法開発（服部）。

黒竜江省のハルピン市胸部病院で2007年5月から2008年10月までに収集した結核菌の分子疫学的解析を行い、北京型はmodern type（蔓延型）が主流であることを明らかにした。

V. 新しい迅速診断の開発・新ワクチン・化学療法剤の開発

1. rpoBの変異を用いて、多剤耐性結核患者の迅速隔離方法を構築。2施設に普及。（鈴木、岡田）

今後の多剤耐性結核の対策を考えるうえで、迅速な薬剤感受性検査法の確立は必須である。我々は、RFP耐性遺伝子変異の検出によるRFP耐性迅速診断法につき、多剤耐性結核のスクリーニング法としての有用性を含めて検討を行った。従来法の薬剤感受性試験と比べた場合の感度は93.3%、特異度は99.7%と優れた結果が得られ、本法はRFP耐性の迅速診断、ひいては多剤耐性結核の迅速診断法としてきわめて有用であると考えられた（露口）。

2. 多剤耐性結核に対する初めての治療ワクチンを開発（サルで）（岡田）。INHと結核治療相乗効果。皮内投与最適。新薬カプラザマイシンとも相乗効果。

3. HVJ-エンベロープ（HVJ-E）の治験用前臨床試験データを取得ほぼ完了（毒性・安全性・安定性試験）。

4. Granulysinは結核治療効果（岡田）。SLPIと相乗効果（竹田）。

・研究代表者（岡田全司）（表1, 2, 3, 4）

(1) 日本全国：2006年～2008年の調査票（外国人結核）2,136例の対象者の年度別登録者数を解析（岡田）。日本の外国人結核は20代、国籍は中国、フィリピン、韓国の順に多い。多剤耐性結核は3.8%と高頻度。INH耐性やRFP耐性も高率。XDR-TBも存在。来日1～3年発症多し。2006年度は外国人結核患者数560人、2007年599人、2008年691人と年々増加。国籍別の年推移では、中国、フィリピン出身者が年々増加傾向。都道府県別年推移では東京都、愛知県、岐阜県が増加。愛知県周辺企業への移民増加示唆。（結核2011）患者管理上の問題として言語の壁や治療途中での帰国率が高いが、より詳細な問題点の解析を行った。

さらに強い感染力を持つスーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌（S・S多剤耐性結核菌：我々が世界に先駆けて発見）が日本のみでなく、中国にも存在し、S・S多剤耐性結核のある患者は中国と日本の移動が示唆された。

(2) 外国人結核・帰国者結核（中国残留孤児で帰国した人や子育て支援に観光ビザで入国した人などが含まれている）の実態把握と対策（豊田）。将来的なことを考慮し、20才代や若年層の外国人結核を対象として、焦点を絞った検討と対策が必要と思われる。

(3) 今後の多剤耐性結核の対策を考えるうえで、迅速な薬剤感受性検査法の確立は必須である。我々は、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、露口、岡田)。現在この方法を2施設で実施している。これの普及をさらに進める。従来法の薬剤感受性試験と比べた場合の感度は93.3%、特異度は99.7%と優れた結果が得られ、本法はRFP耐性の迅速診断、ひいては多剤耐性結核の迅速診断法としてきわめて有用であると考えられた（露口、岡田）。

(4) 新結核治療ワクチン・化学療法剤：①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ワクチンの結核治療効果を世界で初めて報告（Clin.Devel.Imm.2011, Human Vaccine 2011）。XDR-TBに治療効果。INHと相乗的結核治療効果。皮内投与が最適で、筋肉内投与や皮下投与に比較して10倍ほど治療効果を増強。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・安全性試験（中島、岡田）。(ア) 前臨床試験：a.薬効薬理 b.安定（凍結乾燥）。(イ) GMP製造で臨床応用可能。HVJ-Eの治験開始に必要な試験データ取得完了。②新化学療法剤カプラザマイシンはXDR-TB治療効果（マウス）。上記ワクチンと相乗的治療効果。

(5) 外国人結核・輸入感染症結核に対する治療剤（ワクチン）の必要性及び多剤耐性結核に対する治療剤（ワクチン）の必要性。

(1)新しい結核治療剤に対しては必ず耐性結核菌が出現する。(2)一方、結核治療ワクチンに対して

は耐性結核菌は出現しない。(3)したがって、多剤耐性結核菌やXDR-TBに対する治療ワクチンの開発が必要である。(4)外国人結核・輸入感染症結核はMDR-TBが多い。(5)我々が世界に先駆けて開発した結核治療ワクチンHVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンは外国人結核治療に有効と考えられる。(6)さらに、我々はこれらのスーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌にこのワクチンが治療効果を発揮することを明らかにした。

- (6) 結核菌殺傷蛋白Granulysin(Gra)はキラーT分化因子活性も有することを発見。15kDa Gra (特許取得) ワクチンは結核治療効果 (Human Vaccines 2011)。Graと上記DNAワクチンで結核治療相乗効果。killer secretory protein37 (KSP37) の抗結核作用を初めて示した。

・研究分担者(小林信之)

- (1) 新宿区における外国人結核の割合は全結核患者の10%以上と高く、国籍では特に韓国が多い。
(2) 外国人結核患者由来結核菌株のRFLP解析から、86株のうち26株(29%)は相同性70%以上のクラスターIを、5株はクラスターIIを形成していた。クラスターIではそれ以外と比べて、中国、韓国など東アジア出身者が多い。

・研究分担者(下内昭) ①大阪市における外国人結核は増加。外国人結核はMDR及び治療脱落者が多く治療支援が重要。転出割合が高い。帰国時には母国にて治療が継続できる医療施設重要。②外国人結核のVNTR解析。③大阪市にある日本語学校に在籍する外国人に対する結核健診。大阪市にある32の日本語学校のうち、結核健診実施の希望があった11校において結核健診を実施した。日本出生の2名を除く1,081名の平均年齢は23.3歳、出身国は、中国577名(53.3%)、韓国299名(27.6%)、台湾80名(7.4%)、ベトナム71名(6.6%)であった。最終的に活動性結核と診断された者は5名(0.5%)であった。発病した5名は平均年齢26歳、範囲19~42歳で、出身国は、中国3名、韓国2名であった。母比率の検定を実施すると、日本語学校における健診は、高齢者を含む一般の健診と比較して有意に患者発見率が高かった。若年結核患者が多く発見される可能性の高い、日本語学校における外国人への健診は継続・拡大して実施する必要があると考えられた。

・研究分担者(加藤誠也) ①IS6110遺伝子とVNTRのMST解析により、日本、韓国の結核菌は北京型の“祖先型”(75%)。中国は北京型の“蔓延型”(90%)、韓国はRD181陽性、台湾は非北京型で、遺伝的背景は異なることを発見。日、中、韓、台の結核菌は各々区分可能な発見。②9月1日 日・中・韓会議。次世代シーケンサーを用いた全ゲノム比較で、北京型と非北京型結核菌の双方を網羅的に型別できるSNP型別システムを提案。臨床分離結核菌の2箇所SNP解析で、非北京型、北京型(蔓延型)、北京型(祖先型)の3つに分類可。リアルタイムPCRシステム(サイクリングプローブ)でSNP解析系を確立中。③各国で200株程度を分析。④各国での結核菌の系統情報とVNTR法による個別株の型別情報が集積。識別能が高い有用なデータベースを構築。

・研究分担者(永井英明) 2007年~2010年の間、結核病床を多数抱える国立病院機構(NHO)病院におけるHIV感染症合併結核の実態調査を行った。NHO病院143施設に対して調査票を送り、2007年~2010年の間に入院したHIV感染症合併結核症例数の把握と臨床データの集積を行った。毎年、4000人台の結核患者が入院し、そのうちHIV陽性者は15~19人であり、率としては0.34~0.46%(平均0.4%)であった。ほぼ毎年、同程度の率でHIV陽性者が入院することが分かった。HIV感染症に合併した結核は、総数としては68例と多くはないが、今後増加するものと思われる。その中で多剤耐性結核は3例(4.4%)であり、非HIVの結核における頻度よりも高い。今後、HIV感染症における多剤耐性結核に注意を払っていく必要がある。

・研究分担者(藤田明) 全国のHIV(エイズ)診療拠点病院・結核診療病院(国立病院機構を除く)、保健所を対象に、2007年から2009年におけるHIV合併結核症例の有無に関する調査の結果、HIV合併結核のうち多剤耐性結核は2例であり、地域も異なっていたことからHIV感染者の間で多剤耐性結核がまん延している状況

はないと考えられた。医療機関からは合計129例のHIV合併結核症例が報告され、一部重複例が存在すると思われるものの、結核登録情報システムによるHIV合併例数統計では把握されていない患者が存在すると推測された。症例を有する施設に対する匿名化症例調査票を用いた二次調査によれば、外国人では何らかの薬剤耐性を有する例が13.8%であり、日本人の8.1%よりも多い傾向であった。RFP耐性の2例の出身国は東南アジアであり、多剤耐性でなかったものの引き続き耐性菌の動向には注意を要する。

・研究分担者(服部俊夫) 中国ハルピンの薬剤耐性結核3年間調査。治療経験群の薬剤耐性結核80%。北京型結核菌の特異的変異のRv0679c遺伝子を用いて特異診断法開発。(J.Clin.Mic. 2011) 黒竜江省のハルピン市胸部病院で2007年5月から2008年10月までに収集した結核菌の分子疫学的解析を行い、北京型は蔓延型が主流であることを明らかにした。

・研究分担者(櫻田紳策) ベトナム・タイにおけるHIV合併結核患者血液検体を用いたバイオマーカーとしての末梢血細胞内血漿Graの発現検討。(Micro.Imm.2011)

・研究分担者(慶長直人) ホーチミン市58名の多剤耐性結核患者の、INH代謝関連遺伝子NAT2の検討。多剤耐性結核患者では健常人に比較して遅延型が少ない。

・研究分担者(野内英樹) ①難治性結核の分子疫学解析として、複十字病院の結核登録患者1,909名中外国と関連がある結核患者は109名で、そのうち多剤耐性結核は25.7%と高率。②タイでのHIV合併結核研究として493名を調査。CD4数は200未満が65.3%。活動性結核は15.6%。

複十字病院とタイ・チェンライ県において、難治性結核患者(多剤耐性・再発・治療失敗例)の検体バンクとコホート研究を実施している。得られた疫学情報、臨床情報、細菌学的情報と共に、血液サンプルを活用して、結核の感染・発病と治療転帰のモデルに基づき、難治化していない新規の結核患者、及び結核症を発症していない正常人と比較する事により、多角的に難治化に関する因子の同定を進めている。今年度は、日本における検体バンクと臨床疫学因子解析を進め、2007年1月1日より2011年10月末までに登録された結核患者1,909名において、外国と関連がある結核患者は109名で、そのうち多剤耐性結核患者は28名(25.7%)であった。これは、外国と関連のない結核患者1,800名での、多剤耐性結核患者67名(3.7%)と比べて、オッズ比8.94(95%信頼区間5.46-14.6)と有意に高いのを同定した。海外からの多剤耐性結核は、外国人のみならず、日本国籍で渡航していた事例も認められ、分子疫学解析が期待される。HIV合併結核研究としては、症例のあるタイにて潜在性結核感染の診断について、IGRA(Interferon gamma release assay)がなされている247名を含む493名の属性を調査し、検体バンクを活用して検討を進める。

・研究分担者(青木孝弘) 国立国際医療研究センター病院におけるHIV合併結核患者129例(1996~2010年)の後視的検討。男性91%、平均発症年齢39歳で、24%は外国籍。通院中の発見例が27%で、67%は結核発症を機にHIV感染判明。発症時平均CD4数は165。喀痰塗抹陽性42%。12%に抗結核剤に対する耐性が認められたが、多剤耐性(INH・RFP含む)は2%。治療に難渋する症例を認めるが、当センターでは結核での死亡例は認めなかった。世界と本邦では、HIV合併結核症例の結核による死亡率は大きな隔たりを認めた。

・研究分担者(竹田潔) ①SLPIワクチンは結核治療効果。Graとの相乗効果。②細胞内DNAセンサーであるAIM2の欠損マウスが結核感染に感受性。

・研究分担者(鈴木克洋) 多剤耐性結核の迅速診断・迅速隔離症例を多数解析。80%以上の確率で迅速隔離。ラインプローブ・アッセイ自動化検討。

研究分担者

永井英明
国立病院機構東京病院
呼吸器内科
外来診療部長

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

藤田 明
東京都立多摩総合医療センター
呼吸器科
部長

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

下内 昭
財団法人結核予防会結核研究所
副所長

野内英樹
財団法人結核予防会複十字病院
臨床検査診断科
科長

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

竹田 潔
大阪大学大学院医学系研究科
感染免疫医学講座免疫制御学
教授

青木孝弘
国立国際医療研究センター病院
エイズ治療・研究開発センター
HIV感染症
医師

鈴木克洋
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
統括診療部長

表1

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)
 岡田全司班 平成23年度 第一回班会議
 「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」

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	永井 英明	国立病院機構東京病院 外来診療部長
	加藤 誠也	公益財団法人結核予防会結核研究所 副所長
	小林 信之	国際医療研究センター 呼吸器科 医長
	藤田 明	東京都立多摩総合医療センター呼吸器科 部長
	服部 俊夫	東北大学大学院 内科病態学 教授
	下内 昭	公益財団法人結核予防会結核研究所 副所長
	野内 英樹	公益財団法人結核予防会榎十字病院 臨床検査診断科長
	慶長 直人	国際医療研究センター研究所 呼吸器疾患研究部 部長
	櫻田 紳策	国際医療研究センター研究所 呼吸器疾患研究部 室長
	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
	青木孝弘	国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター医師
	鈴木 克洋	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 統括診断部長

表2

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)
 岡田全司班 平成23年度 第一回班会議
 「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」

研究協力者	切替 昭雄	国立国際医療センター感染症制御研究部 部長
	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培養科長
	豊田 恵美子	国立病院機構東京病院 呼吸器科 医長
	高島毛 敏雄	関西大学 社会安全学部 教授
	松本 健二	大阪市保健所 感染症対策監
	小白 翔	大阪市保健所 感染症対策課医長
	森山 理世	神戸市保健福祉局健康予防衛生課 主幹
	中島 俊洋	ジェムディア株式会社 取締役・CTO
	赤川 清子	北里大学生命科学研究所 客員教授
	堀良 英郎	(財)大坂結核研究会 理事長
	重口 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 部長

表3

5. 研究組織情報	
研究者名	分担する研究項目
岡田全司	研究の統括。 多剤耐性結核の診断・治療の確立。海外から輸入される多剤耐性結核の分子疫学と対策研究。 多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策。(国立病院機構ネットワークを活用した)
永井英明	多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策。(国立病院機構ネットワークを活用した)
加藤誠也	韓国と中国及び台湾と日本とのネットワークによる結核・多剤耐性結核分子疫学共同研究
小林信之	日本(東京・東日本)における海外から輸入される結核の実態把握および分子疫学的解析。
藤田 明	全国病院施設・保健所との連携による多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策。
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分子疫学的解析及びHIV合併結核研究。

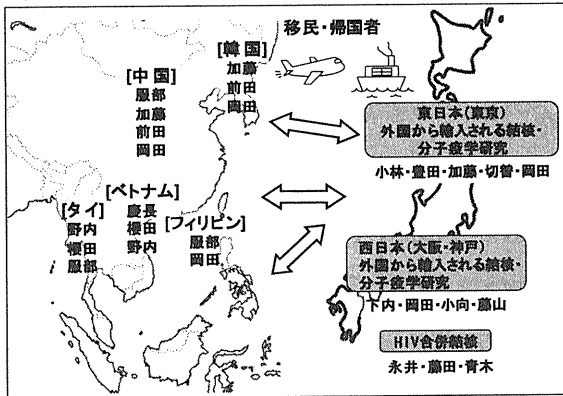
表4

5. 研究組織情報	
研究者名	分担する研究項目
下内 昭	日本(大阪・神戸・西日本)における海外から輸入される結核の実態把握及び分子疫学的解析。
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分子疫学解析とHIV合併結核研究。
藤長直人	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分子疫学・宿主要因解析。
櫻田紳策	タイ及びベトナムとのネットワーク活用による多剤耐性結核とHIV合併結核の宿主要因・分子疫学的解析。
竹田 潔	外国から輸入される多剤耐性結核治療の確立。
青木孝弘	HIVによるT細胞免疫不全解析及びHIVに合併する結核研究と対策。
鈴木克洋	国立病院機構呼吸器ネットワークを活用した多剤耐性結核の迅速診断・隔離法開発。新しい結核治療・化学療法研究。

海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究

目的

〔日本における外国人結核等の分子疫学、HIV合併結核研究とアジア諸国のネットワーク活用による多剤耐性結核制御〕



期待される効果

1. 結核・多剤耐性結核の日本への流入・蔓延防止
2. 外国人結核・多剤耐性結核の減少・早期発見
3. HIV合併結核の減少
4. 新しい迅速診断・入院法開発
5. 新しい化学療法剤・ワクチン
6. アジア諸国の結核減少
7. 医療費節減
8. 国際貢献

研究方法・日本

研究成果

I. 日本の外国人結核

1. 外国人結核調査票年度別解析2,136例 (2006~2008年全国保健所・病院800施設) 多剤耐性結核は3.8%と高頻度。外国人結核患者数は年々増加。中国、フィリピン出身者が年々増加傾向。東京都、愛知県で増加。愛知県企業への移民増加示唆。(岡田)
2. 分子疫学研究(小林、下内、切替)
外国人結核菌株のRFLP解析から、86株のうち29%は相同性70%以上のクラスターIを、5株はクラスターIIを形成。クラスターIは中国、韓国出身者が多い。外国人結核患者の間で感染の可能性。

III. 日本・中国・韓国・台湾 分子疫学研究

1. VNTRのMST解析で、日本、韓国の結核菌は“祖先型”、中国は“蔓延型”で、韓国はRD181陽性で、日、中、韓、台の結核菌は各々区分可能な発見。(加藤・前田)
2. シークエンサー 全ゲノム比較で北京型と非北京型を型別できるSNP型別システム開発中。非北京型、北京型(蔓延型)、北京型(祖先型)の3つに分類可の発見。
3. SNPとVNTR法でアジア各国由来結核菌を区分・分類できる方法解析中。

II. HIV合併結核

1. HIV合併結核症例の解析。2007~2009年結核12,682例中HIV合併結核0.4%。このうちHIV合併多剤耐性結核5.8%。CD4数低下、粟粒結核や死亡例。HIV合併多剤耐性結核は治療に難渋。(永井)
2. 全国のHIV合併の結核患者と多剤耐性結核の症例数調査。全国保健所、結核病院、HIV診療拠点病院に一次アンケート調査。現在集計解析中。(藤田)
3. HIV合併結核129例(国際医療セ)男性91%、平均発症年齢39、外国籍24%、平均CD4数165、多剤耐性結核2.0%。(青木)

IV. アジア諸国

1. タイでのHIV合併結核493名中活動性結核15.6%存在(野内)
2. HIV合併結核バイオマーカーとしてgranulysin有望(タイ 櫻田)
3. ベトナム INH代謝NAT2遅延型は多剤耐性結核で少ない(慶長)
4. 中国 ハルピン市では治療経験群の薬剤耐性結核80%。北京型結核菌膜蛋白Rv0679の新診断法開発(服部)

V. 新しい迅速診断の開発・新ワクチン・化学療法剤の開発

1. rpoBの変異を用いて、多剤耐性結核患者の迅速隔離方法を構築。2施設に普及。(鈴木、岡田)
2. 多剤耐性結核に対する初めての治療ワクチンを開発(サルで)(岡田)。INHと結核治療相乗効果。皮内投与最適。新薬カプラザマイシンとも相乗効果。
3. BCGよりも1万倍強力な結核予防ワクチン。カニクイザルで100%生存率。HVJ-Eの治験用前臨床試験データを取得ほぼ完了(毒性・安全性・安定性試験)。
4. Granulysinワクチンは結核治療効果(岡田)。SLPIと相乗効果(竹田)。

1. 海外から輸入される多剤耐性結核(日本の外国人結核分子疫学解析)
岡田、小林、下内、豊田、加藤、竹田、切替、前田
2. HIV合併結核の把握
永井、藤田、青木
3. 日本・中国・韓国・台湾結核菌分子疫学解析
加藤、前田
4. アジア諸国の多剤耐性結核・HIV合併結核対策研究
岡田、加藤、服部、野内、慶長、櫻田
5. 新しい多剤耐性結核迅速診断入院法と新しい化学療法・多剤耐性結核治療ワクチン
岡田、鈴木、露口、竹田

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

A. 研究目的 (図2) (表5)

1. 近年、海外から輸入される多剤耐性結核が問題。
2. したがって
 - (1) 海外から輸入される多剤耐性結核 (日本の外国人結核・帰国者の結核) の分子疫学的解析 (表6、図3)
 - (2) 多剤耐性結核とHIV合併の把握 (図4)
 - (3) 多剤耐性結核の迅速診断法・迅速治療法の確立 (図5)
 - (4) 多剤耐性結核の治療 (化学療法・治療ワクチン) の確立 (図5)
 - (5) アジア諸国の結核対策研究ネットワークを活用した、多剤耐性結核の分子疫学・宿主要因研究と対策。
による結核輸入感染症の対策を目的。(図2、図6)

具体的には

- (1) 近年、海外から輸入される多剤耐性結核が問題。
 - ①日本国内への流入・蔓延防止。②日本の外国人結核年々増加。③費用莫大。治療困難。新結核ワクチン・治療薬必要。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。これらの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。また、台湾を除きこれらの国々では、北京型結核菌がそれぞれの国内で広まっているという共通の地域性があり、他の地域とは異なる特徴を持っている。そこで、東アジア諸国内で共通で利用できる結核菌型別システムの構築を目的として共同研究を開始した。結核菌の型別法として、比較が難しいIS6110制限酵素断片長多型 (RFLP) 分析ではなく、迅速で容易に型別結果を比較できる反復配列多型 (VNTR) 分析法を採用した。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。将来のデータベース化および型別データの比較には共通のローカスで結核菌の型別を行う必要がある。それぞれの研究者間でコンセンサスを得る必要がある。さらに、次世代シーケンサーの情報から得られた一塩基多型 (SNP) 解析を行い、各国で既に広まっている結核菌の系統情

報を調べることで、型別する方法についても本研究で検討する。そのために、各国から結核菌の分子疫学を専門とする研究者を集めて会議を開き議論を行った。

東アジア諸国で共通のSNP解析やVNTR分析システムを構築し、型別情報の蓄積と情報交換ができれば、例えば、各国で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有することができる。(図7)

- (2) わが国における外国人結核の比率は増加傾向にあり、とくに結核蔓延国からの多剤耐性結核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、多くの外国人結核患者を診療しているが、前研究班では、日本人結核と比べて薬剤耐性率の高いことを示した。本年度の研究では、最近の外国人結核の発病と治療の現状を把握することを目的に、国際医療研究センターの外来および入院で経験した外国人結核の臨床像について、さらに、新宿区保健所のデータをもとに新宿区における外国人結核患者の経時的推移を含めて検討する。また、国際医療研究センターの外国人結核患者由来株を取得してRFLP解析を行い、新宿区保健所および結核研究所との共同研究によって、蔓延国由来の結核菌が日本の中に入り込んでいるかどうか、その実態について明らかにする。
- (3) ハルピン医科大学との共同研究により、中国東北部における結核の流行状況の解析を継続してきた。しかし、同地における多剤耐性結核の流行状況は十分に明らかになっていない。中国は我が国との交流が活発であるので、輸入感染症としての多剤耐性結核対策を立案する際に、同地に流行している結核菌株についての知見を蓄積することは意義がある。そこで、中国東北部で採集した結核菌の分子疫学的解析を行った。アジア諸国では北京型が多く流行している。この型は薬剤耐性と密接に関連していることも知られている。黒竜江省においては原発性と獲得性のMDRはそれぞれ55.6%と71.6%で極めて高いことが知られている。昨年度までのわれわれの研究により、同地において北京型が89.5%を占め極めて高かったが北京型によりMDRが

表5

**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(平成23年度新規申請課題)**

**海外から輸入される多剤耐性結核
に関する研究**

研究代表者
岡田全司 (社)国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 研究の統括
 臨床研究センター長

研究目的・研究分担者

I 海外から輸入される多剤耐性結核の分子疫学的解析
 加藤誠也 (結核研究所) 小林信之 (国際医療研究センター)
 下内 昭 (結核研究所, 大阪市保健所)

II 結核・多剤耐性結核とHIV合併の把握と対策
 永井英明 (東京病院) 森田 明 (東京都立多摩総合医療センター)
 音木孝弘 (国際医療研究センター病院)

III アジアの多剤耐性結核とHIV合併結核の分子疫学的解析
 藤部登夫 (東北大学) 野内英貴 (榎十字病院)
 廣長直人 (国際医療研究センター) 櫻田紳策 (国際医療研究センター)

IV 多剤耐性結核の迅速診断・迅速隔離法の普及
 鈴木克洋 (近畿中央)

V 多剤耐性結核の治療(化学療法剤・治療ワクチン)の確立
 竹田 遼 (大阪大学)

表6

研究方法

アジア諸国のネットワークの活用による
多剤耐性結核・HIV合併結核制御

ネットワーク研究

必要性

1. 日本国内への結核流入・蔓延防止。
2. 日本の外国人結核は年々増加。集団感染。
3. 日本のHIV増加、HIV合併多剤耐性結核は難治性。
4. 多剤耐性結核の迅速診断・迅速隔離重要。世界で50万人。莫大な費用。新治療剤必要。

多いという知見は得られなかった。また、MIR U-VNTR loci を用いた検索では、クラスター率が10%で、流行は活動性ではないという証拠を得た。

今年度は、これらのクラスターを含めた分子疫学的な特徴を、SNP解析により明らかにした。

- (4) 外国人結核の特定の結核菌株蔓延示唆。患者が多い新宿区の分子疫学調査が重要。

低蔓延の欧米先進諸国では結核患者の半数以上を外国出身者が占めている。これは国際交流がすすみ、人の行き来や交流のなかで起こってくる事態である。自国の高齢者が結核の半数以上を占めている日本でも、20代の結核患者では外国籍の患者が28.2%を占めており、83.4%が5年以内の発病であるという。高蔓延の母国で感染し、他国でのストレス等の要因で発病という一連の病態は納得しやすい説明である。実際には結核で入院治療する外国人患者は種々の状況で発病、診断され、治療されることは日本人の場合と変わらないが、言葉の問題や服薬支援ではより力を注ぐ必要がある。また結核の2大問題であるHIVと多剤耐性に注目し実態に迫りたい。

- (5) (a)大阪市における外国人結核の現状

本邦における外国人結核の割合は、国籍不明を除くと4.2% (2010年) であり、20代に限ると28.8% (2010年) であった。一部の先進国では年間登録患者の半数以上を外国人が占めており、本邦においても外国人結核対策が重要になると予想される。若年者の結核罹患率減少に資するために、大阪市における入国から診断まで5年以内であった外国人結核患者の背景を検討した。

(b)大阪市にある日本語学校に在籍する外国人に対する結核健診

大阪市の結核患者のうち外国人の占める割合は、2.2% (2007年) から2.7% (2010年) へと年々増加傾向にあった。20代に限ると、16%

(2007年) から23% (2010年) と増加していた。20代の外国人が多く所属すると思われる日本語学校生に対し、結核健診を実施した。

- (6) 細胞性免疫が著しく低下するAIDS患者では結核の発病リスクは健常者の170倍といわれている。わが国ではHIV感染者は増加傾向にあり、結核中蔓延国であるわが国ではHIV感染者が結核を発病するリスクは欧米の国々に比べ非常に高いといえる。

HIV合併結核では多剤耐性結核を合併した場合、きわめて予後不良である。米国では1992年までに8カ所の病院、矯正施設でMDR-TBによる結核の集団発生があり、発病した患者の80%以上はHIV感染者であった。死亡率は72-89%と極めて高く、全経過4-16週間と短期間であった。南アフリカからの報告では、結核患者 544 名中53名が XDR-TB であり、そのうち 52 名が16日 (中央値) で死亡し、うち 44 名が HIV 陽性であった。

本研究では日本におけるHIV合併多剤耐性結核の現状を把握し、対策を探ることを目的としている。

- (7) 多剤耐性結核は治療の難しい結核であるが、HIV感染を合併しているときわめて予後が悪いことが海外から報告され、なかには院内集団感染による死亡例も出ている。国内では最近、村上・加藤ら、村松ら、千葉らによって3本のHIV合併結核に関する臨床検討が報告されている。それによると、外国人の割合は17~29%であり、結核全体の外国人比率よりも多い。多剤耐性結核菌については、千葉らの報告では、129例中2例 (1.6%) [1996~2010年のエイズ治療・研究開発センター (ACC) における症例] また、全国HIV感染合併結核症アンケート調査報告 (2003~2006年に診療) は105例中3例 (2.9%) で認められた。そこで日本における多剤耐性結核とHIV合併についてその実態を詳細に把握することを本研究の目的とする。(図8)
- (8) 日本のHIV増加、HIV合併結核やHIV合併多剤耐性結核は難治性。

世界的には新規HIV患者数は減少傾向であるが、本邦ではいまだ増加傾向である。AIDS発症者の割合は新規HIV感染者の急増により相対的に減少傾向であり、結核合併HIV感染患者の絶対数は少ないが、今後本邦での結核患者の中に占める割合も増加することが予測される。HIV感染者が結核菌に暴露した場合、その発症の確率は年に5~10%と推定されており、HIV非感染者が生涯で5~10%の発症率であることと比べると非常に高い。また、HIV感染者の結核による死亡率は、HIV非感染症例の約2倍と高値であり、HIV患者において結核は重要な合併感染症である。結核発症率が有意に高いHIV感染者に

における結核の実態を把握することで、結核の蔓延の予防につながると考えられる。

本研究の目的は、HIV合併結核患者の患者背景、HIV感染の状態、HIVおよび結核の治療経過を後視的に検討することで、HIV合併結核患者の実態を把握することにある。森らの報告によると、本邦のHIV合併結核患者は、平成13年1月末で148例と報告されている。国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センターでは、平成8年以後に約130症例の結核合併HIV感染の症例を経験しており、国際医療研究センターでの症例を調査することで、本邦のHIV合併結核に重要な知見となると考える。(図8)

- (9) 多剤耐性結核の多数発症が日本・世界（特にアジア地域）で大問題。有効な治療法なし。
- (10) HIV、多剤耐性結核増加はDOTS戦略変更。DOTSプラス新治療剤、ワクチン開発必要。
- (11) BCGに代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用に未だ至らず。BCGは成人には無効。
- (12) 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。
- (13) 海外から輸入される多剤耐性結核・HIV合併結核の実態把握と分子疫学的解析で対策・成果。
- (14) アジア諸国（特に韓国、中国、台湾）との研究ネットワークを活用し、海外から流入する結核菌株を迅速に把握するシステム（分子疫学解析）構築。結核菌型別データベース構築。
- (15) 日本における外国人結核の分子疫学解析による特定菌株蔓延の解析と治療実態把握。国際医療研・国立病院機構・保健所・結研の全国研究。外国人同士や日本人への感染伝播分析。(図8)

(16) 多剤耐性結核の迅速診断法、迅速隔離法の確立・普及。ラインプローブ診断の自動化の成果。多剤耐性結核の対策は、今後の結核対策を行う上で重要であるが、問題点として診断に長期間を要することが挙げられる。速やかに有効な治療を行い、また周囲への感染を防ぐためにも迅速な薬剤感受性検査の確立は欠かせない。我々は、リファンピシン(RFP)耐性遺伝子変異を検出することによる RFP 耐性迅速診断法につき検討し、多剤耐性結核スクリーニング法としての有用性につき評価を行った。(図9)

(17) 新結核ワクチン、新化学療法剤の開発。アジアの多剤耐性結核、XDR-TB 制御成果。(図10)

(18) アジアとの多剤耐性結核・HIV合併結核の分子疫学・宿主要因研究と対策・制御。多剤耐性結核、難治性結核患者の前向きコホートを含めた人と菌の検体バンクを活用し、日本への伝播も検討した疫学研究を目的とした。岡田班本体「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究(H23-新興-一般-002)」が掲げる①海外から輸入される多剤耐性結核の分子疫学的解析、②HIV合併の把握、③多剤耐性結核の診断・治療に対応して、タイ NIH と共同して日本が建設してアジアの中心研究機関に育てているネットワークを基に疫学研究を行った。前岡田班時代より進めている多剤耐性結核を含む難治性結核(再発、治療失敗、慢性排菌例)患者の正常治療例と比較した検体バンクとコホートを、日本には少ない HIV 感染毎の情報も持ちながら補強し、前記の研究目的の為の疫学研究を遂行した。

■ FIGURE 1.1
Estimated number of new TB cases, by country, 2007

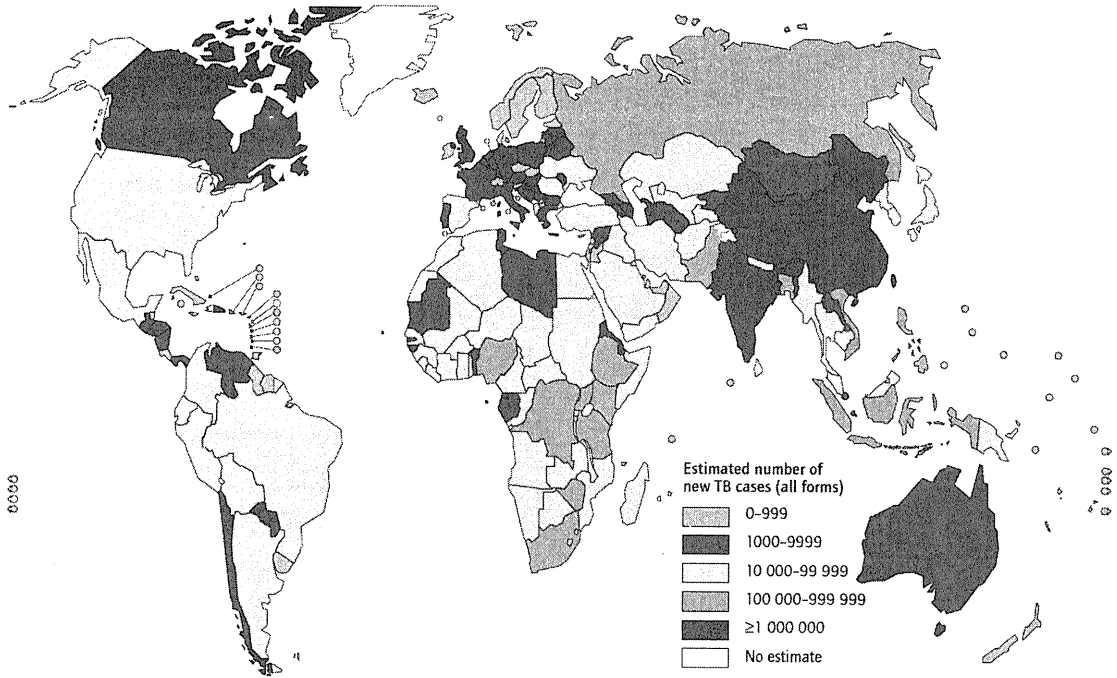


図 2

平成22年度までの進捗 「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」	新規申請計画 (平成23～25年度)
I a. 海外からの結核菌分子疫学解析 (加藤)	
<ol style="list-style-type: none"> 4カ国(中国、韓国、台湾、日本)の結核菌区分発見 VNTR(10ローカス) 手動 	<ol style="list-style-type: none"> アジア諸国20カ国で区分 識別能が極めて高いSNPs(20ローカス)+VNTR(10ローカス) アジア各国で使えるLine Probeアッセイの簡便鑑別キット
I b. 日本における外国人結核の分子疫学解析 (小林、下内、切替)	
<ol style="list-style-type: none"> 東京(91株) クラスター形成 国内流行 集団感染(学校) QFT診断 米国で移民結核減少 	<ol style="list-style-type: none"> 全国(1000株) 集中的な治療 接触者検診 日本語学校等にQFT健康診断

による蔓延・感染阻止

図 3

平成22年度までの進捗 「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」	新規申請計画 (平成23～25年度)
II. 結核・多剤耐性結核とHIV合併の把握と対策	
外国人結核では、 HIV合併結核が多い 多剤耐性結核が多い	本邦で最もHIV合併結核の診療・研究 を行っている、永井、藤田、青木(岡) による実態把握と対策
III. アジアの多剤耐性結核とHIV合併結核の実態把握と分子疫学解析	
1. 中国でスーパースプレッダー 多剤耐性結核菌発見 2. タイでHIV合併結核再発 高し	1. 中国広域・フィリピンで解析 2. タイ・ベトナム・中国・フィリピンで HIV合併結核分子疫学解析

図4

平成22年度までの進捗 「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」	新規申請計画 (平成23～25年度)
IV. 多剤耐性結核迅速診断・迅速入院(隔離)法	
(初めての発見) 1. 3病院 2. Line Probe アッセイ(手動)	(普及と自動化) 1. 270病院 (全国結核診療施設) 2. 簡易化、自動化
V. 新しい治療剤	
1. 化学療法剤 ・ OPC-67683 Phase II b 臨床試験 ・ CPZEN-45 発明特許 2. 結核治療ワクチン (HSP65+IL-12DNA) サルで治療効果100%	1. 化学療法剤 臨床応用 前臨床試験 2. ヒトに臨床応用

図5

[1a] 海外から輸入される多剤耐性結核の分子疫学的解析

アジア諸国の結核菌遺伝子解析による感染伝播菌解明

中国株、韓国株、日本株、台湾株
分離可能の発見

結核菌	中国	韓国	日本	台湾
北京型				
蔓延型	○			
祖先型				
RD181(+)		○		
RD181(-)			○	
非北京型				○

(Kato, J. Med Micro. 2010)

【平成23～25年度計画】

1. 左表の如く日本・中国・韓国・台湾の結核菌感染では、出身国(母国)を遺伝子解析同定しうる発見をした。
2. アジア諸国20カ国(ベトナム、フィリピン、タイ、インド等)にこの遺伝子解析を応用する。
3. 多くのアジア諸国の結核菌を区分する方法を開発する。
⇒感染伝播結核菌の母国からの入国等重点対策がたてられる。

図6

アジア各国で使えるSNPs分析法とVNTRを組み合わせた感染菌型の解明

Line Probeアッセイの簡便鑑別キットを作製

日本への結核菌輸入・蔓延防止に重要 ⇒

- ①感染伝播国での結核対策
- ②入国時チェック
- ③入国後フォロー

4. 極めて識別能が高い20個のSNPs+VNTR(10ローカス)

合計20 SNPs	┌	7-SNPs	台湾が提案の非北京型結核菌の分類
		3-SNPs	上海が提案の蔓延型北京型
		10-SNPs	日本が提案の祖先型北京型

結核菌の系統分類

VNTR(10ローカス) 亜分類

5. アジア各国で使えるSNPs+VNTRのLine Probeアッセイの簡便鑑別キットを作製

図7

[II] 結核・多剤耐性結核とHIV合併の把握と対策

本邦で最もHIV合併結核の診療・研究を行っている

永井 Kekkaku 2009
藤田 Clin Dev Immunol 2011

- | | |
|--------------|------------------|
| 1. 永井英明 | 国立病院機構144施設 |
| 2. 藤田 明 | エイズ拠点病院・保健所との連携 |
| 3. 青木孝弘(岡慎一) | HIVによるT細胞免疫不全と結核 |

AIDS患者は健常人の170倍のリスク。本邦のHIV増加。

1. 本邦でのHIV合併結核の実態把握(全国に調査票等)。
2. HIV陽性者のQFT早期診断の確立と潜在性結核患者の早期発見。
3. 結核患者のHIVスクリーニング。
4. HIV合併結核マニュアル作成。

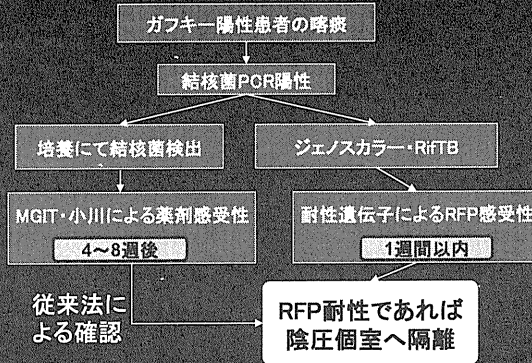
[III] アジアの多剤耐性結核とHIV合併結核の把握と分子疫学解析

1. 中国・フィリピンにおける多剤耐性結核とHIV合併結核。SNPsとVNTR法(加藤)でも解析。中国ハルビンでスーパースプレッダー多剤耐性結核菌発見したことより中国の広い地域で解析(服部)。
2. タイでのHIV合併結核の実態把握と分子疫学解析(野内)。
3. ベトナムでのHIV合併結核の分子疫学と宿主要因解析(慶長)。
4. タイ及びベトナムのHIV合併結核のバイオマーカーの開発(櫻田)。

図8

[IV] 多剤耐性結核迅速診断・迅速入院(隔離)法

迅速入院法確立

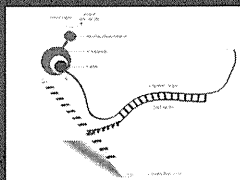


1.初めての発見。現在3病院。

2.通常の方法では診断に30日以上。本法では5日以内。
⇒多剤耐性結核の蔓延・感染をブロックできる。

3.これを本邦270の結核診療施設に普及。

4.この診断法の簡易化・自動化。



診断法の簡易化・自動化

Line Probe assay

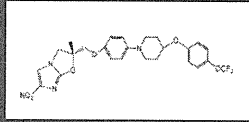
(鈴木、露口、岡田 Kekkaku. 2008, 2009)

図9

[V] 多剤耐性結核の治療(新しい化学療法剤・治療ワクチン)

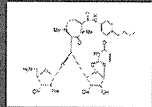
新しい化学療法剤

[A] OPC-67683
(1-4. Nitroimidazo-oxazole)



1. 臨床応用
2. ICAAC(2005岡田)
3. 現在Phase II b臨床試験

[B] CPZEN-45
(カブラザマイシン-B)

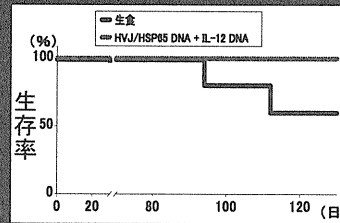


1. 前臨床試験
2. WHOにノミネート
3. 岡田特許

[C] リファブテン、リネゾリド

結核治療ワクチン

HVJ-エンペロープ/HSP65+IL-12DNAワクチン



1. 超薬剤耐性結核治療効果。(Okada Vaccine 2009)
2. サルで治療ワクチン効果。100%生存。
3. WHOの推奨ワクチン(2009年WHO委員会)

【計画】

1. 毒性・安全性試験、前臨床試験。
2. 臨床応用(多剤耐性結核治療効果)
3. SLPI(竹田)、Granulysinと相乗効果解析。

図10

B. 研究方法 (図1) (図2)

1. 海外から輸入される結核菌・多剤耐性結核菌の分子疫学研究。

(1) アジア地域(日・韓・中・台)において広まっている結核菌の分子疫学研究。(加藤、前田) :

アジアで広まっている結核菌の型を区別するために、SNPs分析法(20箇所)+結核菌の系統VNTR(10 loci)を用いて、識別能が高いシステムを樹立する。すべての型の結核菌(北京型と非北京型)に対する結核菌型別システムの構築。SNPsのlocusを検討。日中韓台分子疫学研究会議

平成23年9月1日大阪で結核菌の分子疫学担当者会議を開催した。VNTR分析は株毎に複数ローサイをPCRにかけ、得られたPCR産物の分子量を測定する必要がある。しかし、SNP解析ならプローブとプライマーの設計さえ行えば、リアルタイムPCRの

系で簡便に分析・型別することができる。VNTRより簡便・迅速に結果が得られるので、SNP法を使った型別法を先行して導入することで承認が得られた。

その後、本研究において採用すべきSNPサイトについて議論した。次世代シーケンサーを用いた全ゲノム比較で報告されているSNPサイトをまとめて、北京型と非北京型結核菌の双方を網羅的に型別できるSNP型別システムを各国参加者に提案した。

(2) 日本の外国人結核・帰国者結核の分子疫学解析と対策。

(a) 日本の外国人結核患者を最もよく診療・分子疫学解析研究する小林・切替・豊田(東京・東日本)、下内・和田(大阪・西日本)等により分子疫学(VNTR等)・対策構築。

(b) 国立病院機構(岡田)、国際医療研セ、保健所、結研で全国レベルで行う。全国の