

図2 新宿区における年次別外国人結核の新規登録者数とその割合

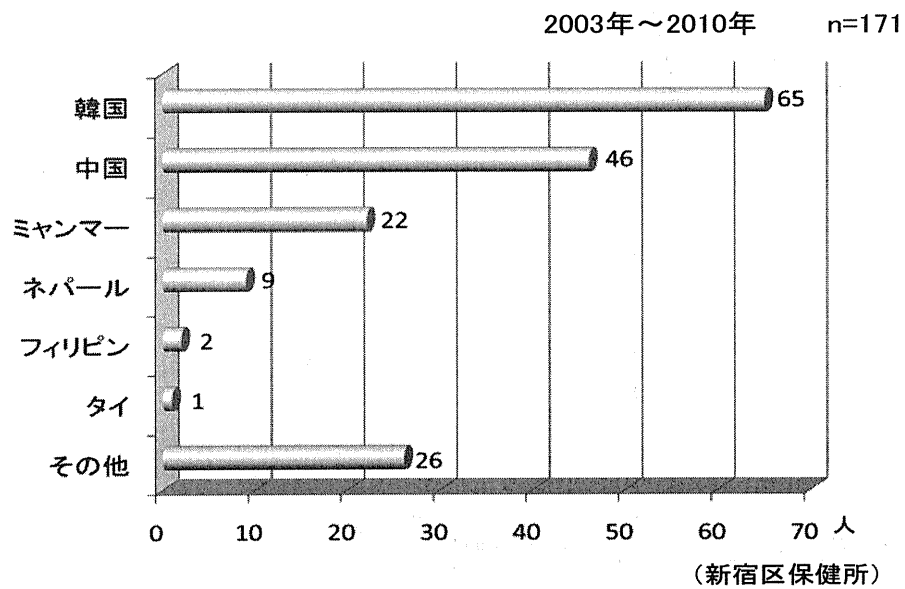


図3 新宿区における外国人結核患者(国籍別)

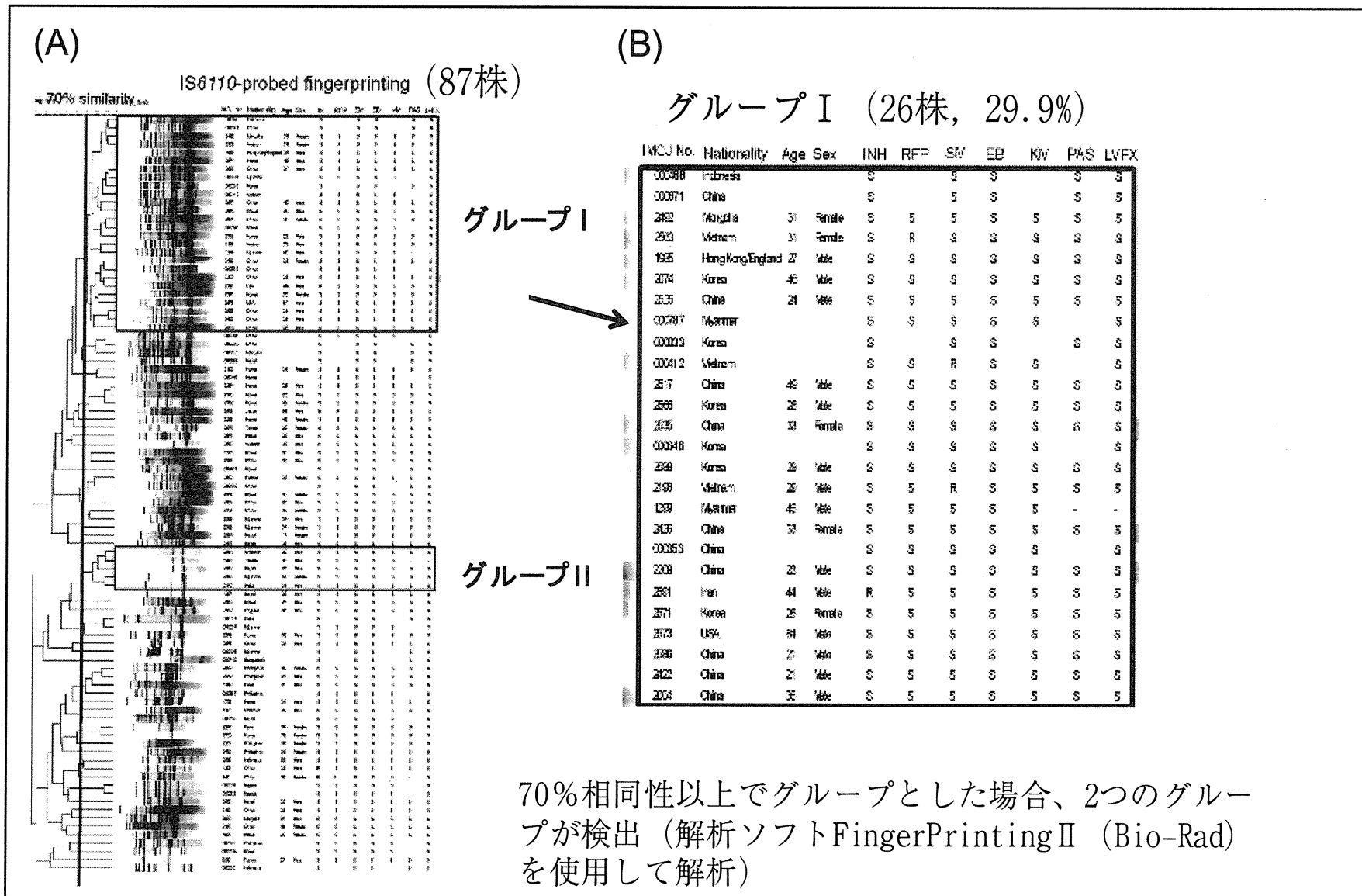


表1 外国人結核菌株のRFLP解析と臨床データ

RFLP解析		グループ I (26)	グループ II (5)	その他(56)
年齢 (歳)		33	35.2	30.8
性別 男性 (%)		20 (76.9%)	4 (80%)	33 (58.9%)
国籍 東アジア (%)		16 (61.5%)	1 (20%)	27 (48.2%)
居住地 新宿区 (%)		8 (30.7%)	0%	12 (21.4%)
クラスター形成率		5/8 (62.5%)	—	4/12 (33%)
入国1年未満 (%)		10 (38.4%)	0%	21 (37.5%)
HIV陽性 (%)		3 (11.5%)	0%	2 (3.5%)
薬剤(H,R)耐性あり (%)		2 (7.6%)	0%	2 (3.5%)
肺結核 (%)		22 (84.6%)	4 (80%)	52 (92.8%)
塗抹陽性率 (%)		14 (53.8%)	5 (100%)	40 (71.4%)
遺伝子型	北京型 Modern	12 (67%)	0 (0%)	3 (8%)
	北京型 Ancient	6 (33%)	0 (0%)	9 (23%)
	非北京型	0 (0%)	5 (100%)	28 (70%)

D. 考察

当センターにおいて最近5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、平成22年までは中国、韓国、フィリピンの順に多かったが、最近ではとくにフィリピン人が増加しており、今回の調査では中国、フィリピン、韓国の順となった。男女別にみると、男性では中国人が最も多いのに対し、女性ではフィリピン人が最も多く、そのフィリピン人結核患者は新宿区以外に在住していることが示された。

当センターで経験した外国人結核患者由来株87株のRFLP解析によると、そのうち30%は相同性70%以上の「グループ I」を、6%は「グループ II」を形成していた。「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」では新興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新興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。とくにグループ I では薬剤耐性率やHIV陽性率が高い傾向にあり、その日本国内での拡がりには公衆衛生の上で脅威となりうる。今後は、外国人結核患者の対象患者数を増やし、臨床情報と菌の解析から、外国人の結核が日本国内で感染したのか、あるいは蔓延国から国内に持ち込んだのか、後者の場合は日本人への感染はあるのか、という課題に取り組んでいく予定である。

E. 結論

国立国際医療研究センターにおける最近の外国人結核患者の臨床像は、全国調査の結果とほぼ同様であり、国籍別では、中国、フィリピン、韓国の順に多かったが、東京都新宿区に居住する外国人の国籍別では韓国人が最も多かった。多剤耐性結核はほとんどみられていない。分子疫学解析の結果、結核蔓延国からモダンタイプの北京型結核菌が国内に入り込み感染拡大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. Miyoshi Akiyama T, Matsumura K,
Kobayashi N, Maeda S, Kirikae T.
Genome Sequence of Clinical Isolate
Mycobacterium tuberculosis
NCGM2209. J Bacteriol. 2011
Dec;193(23):6792.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 藤田 明 東京都立多摩総合医療センター 呼吸器科部長

研究要旨

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。

A. 研究目的

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¹⁾、村松ら²⁾、千葉ら³⁾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、2/129 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 3/105 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。

B. 研究方法

平成 23 年度に、全国 531 の保健所、全国 248 の結核病院 (国立病院機構を除く)、全国 230 の HIV 診療拠点病院 (国立病院機構を除く) を対象に、HIV 合併結核の症例の有無を尋ねる一次調査を実施した。その結果をもとに、症例を有した医療機関に対して匿名化症例調査票による二次調査を実施した (保健所

に対しては二次調査を行わなかった)。過去に村上、加藤らによる全国 HIV 感染合併結核症アンケート調査報告 (2003~2006 年) が行われているので、今回は 2007~2009 年に診療した症例について収集した。一次調査、二次調査ともに郵送法で実施した。

一次調査の内容は以下である。

結核病床を有する (有した) 医療機関には、2007 年・2008 年・2009 年ごとの結核入院患者数 (確定例)・結核患者のうち HIV 感染症合併例数・HIV 感染症合併例のうちの多剤耐性結核例数、HIV 拠点病院 (結核病床を有さない) には、HIV 感染症合併の結核例数・HIV 感染症合併結核例のうちの多剤耐性結核例数、保健所には、結核新登録患者数 (確定例) 数・結核患者のうち HIV 感染症合併例数・HIV 感染症合併例のうちの多剤耐性結核例数である。

二次調査に使用した症例調査票は国立病院機構病院の症例調査票と共通のフォーマットとし、主として結核および HIV に関する臨床的データに関して記載を依頼した。返送された調査票に基づき、HIV 耐性結核の臨床像および抗結核薬に対する耐性について検討した。なお、国立国際医療研究センター病院については、ACC を HIV 拠点病院として扱い集計した。

結核病棟にHIV感染者が入院した場合の多剤耐性結核菌の再感染リスクを評価するために、ある医療機関において施設面に関して予備検討を行った。

(倫理面への配慮)

症例を持つ施設に対して患者データ提供を求める点については患者を特定できないよう匿名化されたデータのみを収集した。厚生省の「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、平成23年9月5日、東京都立多摩総合医療センター倫理委員会にて承認を得た。

C. 研究結果

(1) 一次調査の結果

保健所よび医療機関に対して症例数を尋ねるアンケートを送付した結果、結核病床を有する(有した)医療機関の105施設(42.3%)、HIV拠点病院(結核病床を有さない)医療機関の127施設(55.2%)、保健所の396施設(74.6%)から返答を得た。返答数には症例のない施設も含まれる。

症例数の集計結果を表1に示す。国立病院機構の病院を除く医療機関から報告されたHIV合併結核の症例数は、2007年が38例、

2008年が48例、2009年が43例で、本調査における3年間のHIV合併結核症例は計129例であった。さらに、国立病院機構の集計結果(永井)を加えるとHIV合併結核症例数は各年ごとに計60例、81例、70例となった。

保健所を対象とした調査からは回収率を勘案すると、結核登録情報システムによるHIV合併例患者数統計とほぼ同様の傾向であった。医療機関間で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合併例患者数統計を上回る数となり、保健所では把握されていない患者が存在すると推測された。

多剤耐性結核は2007年に1例、2008年に1例の計2例であった(2008年の例は二次調査の結果を反映)が、両者の地域は異なっていた。

結核患者のうちのHIV陽性者の比率を試算すると(表2)、各年で0.3%前後となったが、国立病院機構の除く結核病院における陽性者の比率は、国立病院機構の集計よりも少なかったが、一方、結核病床を有さないHIV拠点病院において少なからずHIV合併結核患者を診療していることが判明した。

表1 症例数の集計結果

	2007年			2008年			2009年		
	結核患者	HIV感染合併結核	多剤耐性結核	結核患者	HIV感染合併結核	多剤耐性結核	結核患者	HIV感染合併結核	多剤耐性結核
①結核病院入院例	4424	7 (0.16%)	0	4280	14 (0.32%)	0	4091	9 (0.22%)	0
②HIV拠点病院		29	0		34	1		34	0
③=①+②		38	0		48	1		43	0
④NHO集計(永井)		22			33			27	
③+④		60			81			70	
保健所	20827	47 (0.23%)	1	20364	62 (0.30%)	1	19873	35 (0.18%)	0

表2 結核病院におけるHIV合併結核症例

	2007年		2008年		2009年	
	結核患 者	HIV感染 者 合併	結核患 者	HIV感染 者 合併	結核患 者	HIV感染 者 合併
① NHO以外 (今回の集計)	4424	7 (0.16%)	4280	14 (0.32%)	4091	9 (0.22%)
② NHO (永井)	4388	15 (0.34%)	4165	19 (0.46%)	4129	18 (0.44%)
結核病院 例数計 ① + ②	8812	22 (0.25%)	8445	33 (0.39%)	8220	27 (0.33%)
HIV陽性率の前向き 調査(加藤)				0.37% 全国		
結核登録情報シス テムによる	25311	57 (0.23%)	24760	67 (0.27%)	24170	52 (0.22%)

NHO: 国立病院機構

(2) 二次調査の結果

症例を有する医療機関に二次調査を行った結果、129例中117例の症例調査票が回収された(90.7%)。男性105例、女性9例、性別記載なしが3例と約9割が男性であった。外国人は29例(24.8%)、出身国は東南アジアが18例、アフリカが5例、と結核高蔓延国が多くを占めた。結核診断時のCD4陽性リンパ球数は1~707とばらつきがみられたが、平均は160/ μ Lであった。粟粒結核を除く肺外結核は47例(40.2%) (うち肺結核合併は7例)、粟粒結核は28例(23.9%)と肺外結核が多くを占めた。何らかの検体で結核菌陽性(塗抹陽性または培養陽性)であったものは81例(69.2%)で、喀痰検体で陽性は52例(44.4%)、喀痰陰性・胃液陽性は7例(6.0%)と、感染性またはその疑い例は約半数であった。

(3) 抗結核薬に対する耐性の状況

何らかの薬剤に耐性があったと記載された例は11例(9.4%)で、INH耐性が最も多く8例(9.4%)、うちINH単独耐性は5例であった。二次調査で確認された多剤耐性結核は1例(日本人)のみで、INHとRFPの2剤に薬剤耐性を認めた(もう1例は保健所からの報告例のた

め数のみ別掲)。外国人において何らかの薬剤耐性を有する例が4例中29例(13.8%)であり、日本人の7例中86例(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、1例はRFP単独耐性、1例はRFPとSMに耐性であった。

(4) 結核病棟施設に関する予備的検討

ある医療機関の結核病棟では、HIV感染者用の病室として換気を陽圧・陰圧に切り替えることが可能な設計になっていたが、調査の結果、冷暖房の切り替え時期や停電時においてはその作動が安定しない可能性が示唆されたため、今後詳細に検討する必要がある。

D. 考察

日本の結核対策・国際合同レビュー2011年⁴⁾によると「TB/HIV」に関して、(1)結核とHIVに関わる機関やグループは、保健と社会福祉システムのすべてのレベルで連携と協調をすべきである、(2)厚労省あるいは結核病学会はHIVプログラムと協調して、すべての結核患者にHIV検査を実施することを義務付けるべきである、(3)厚労省・県・市はHIV合併結核患者で入院を要する場合には、結核病棟を有す

る 69 の HIV 専門病院のみに入院させて治療するようにすべきである、と提言されている。今回の全国 HIV 合併例患者数の集計では、結核登録情報システムによる統計を上回る数となり、保健所では把握されていない HIV 合併例が存在すると推測されることから、個人情報の管理には注意しつつ、HIV 合併の結核患者の登録制度について検討をする必要があると思われる。

2007 年から 2009 年において、日本では HIV 感染者の間に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。しかしながら、117 例のうちで外国人比率が 24.8% と比較的多く、さらに外国人では抗結核薬に対して何らかの薬剤耐性を有する例が日本人よりも多い傾向であった。また、2 例の RFP 耐性例が存在し、RFP 耐性の場合には多剤耐性の可能性が高いといわれていることから、引き続き耐性菌の動向には注意していく必要がある。

E. 結論

HIV 感染者の間に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。しかしながら、外国人では抗結核薬に対して何らかの薬剤耐性を有する例が 3.8% 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注意を要する。

謝辞

調査にご協力いただきました全国の保健所、結核病床を有する病院、HIV 拠点病院に深謝致します。そして、二次調査において症例調査票に記入いただきました施設名を以下に掲載します（順不同）。

京都大学医学部附属病院、大阪市立北市民病院（閉院）、広島市立広島市民病院、群馬大学医学部附属病院、結核予防会複十字病院、福岡大学病院、滋賀医科大学、鹿児島大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、東京都立墨東病院、がん感染症センター都立駒込病院、国家公務員共済組合連合会吉島病院、東京都立広尾病院、川崎市立川崎病院、山梨県立中央病院、杏林大学医学部附属病院、兵庫医科大学病院、旭中央病院、札幌医科大学附属病院、大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、

熊本大学医学部附属病院、東京女子医科大学、東京医科大学病院、東京都立多摩総合医療センター、川崎医科大学附属病院、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、琉球大学附属病院、大阪市立総合医療センター

参考文献

1. 加藤誠也：日本における HIV 合併結核に関する調査. 厚生労働科学新興・再興感染症研究費事業「結核菌に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書 191-201, 2009
2. 村松 崇、藤田 明、柳澤如樹、他：HAART 時代の HIV 合併結核に関する検討. 日本エイズ学会誌 11:502, 2009
3. 千葉明生、田沼順子、橋本亜希、他：当センターの HIV 感染者における結核症例の検討. 第 24 回日本エイズ学会学術集会口演 2010
4. 厚生労働科学研究補助金新型インフルエンザ等新興・再考感染症事業「日本の結核対策 国際合同レビュー 2011 年」 2011 年

F. 健康危険情報

日本国内で HIV 感染者の間に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が、外国人では抗結核薬に対して何らかの薬剤耐性を有する例が日本人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今後の動向には注意を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤田明. 結核とその類縁疾患。免疫抑制患者の結核発病と予防. HIV/エイズ患者. 日本臨床 69:1433-1437, 2011
2. 阪下健太郎、宮本牧、村田研吾、和田暁彦、高森幹雄、藤田明、藤川貴浩、天野寛之、畠山修司、味澤篤. 「ST 合剤減感作療法後に Toxic Epidermal Necrolysis を発症した肺結核合併 AIDS の一例」・エイズ学会誌 13: 145-150, 2011

3. 藤田明. 各疾患領域から見た結核の現状と問題点. 結核の現状と問題点ーエイズ学会から. 結核 86:945-958, 2011
4. 藤田明. IGRA の新しい展開 HIV 感染者やステロイド服用患者等の免疫脆弱宿主において IGRAs (Interferon- γ Release Assays) をどのように利用するか? 結核 86:983-1003, 2011

2. 学会発表

1. 藤田明. 第 86 回日本結核病学会シンポジウム 3-2 「結核の現状と問題点ーエイズ学会から」 2011 年 6 月 (東京)
2. 藤田明. 第 86 回日本結核病学会ミニシンポジウム 3-2 「HIV 感染者やステロイド服用患者等の免疫脆弱宿主において IGRAs (Interferon- γ Release Assays) をどのように利用するか?」 2011 年 6 月 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

黒竜江省で収集した結核菌の分子疫学的解析

研究分担者 服部俊夫 東北大学大学院感染症呼吸器病態学分野 教授
研究協力者 凌 虹 ハルピン医科大学微生物学教室 教授
鈴木定彦 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
国際疫学分野 教授
中島千絵 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
国際疫学分野 助教

研究要旨

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 が主流であることを明らかにした。

A. 研究目的

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 が多いという知見は得られなかった。また、MIRU-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。

B. 研究方法

1) 結核菌採取と DNA 抽出

2007 年 5 月から 2008 年 10 月にハルピン胸部病院で収集された 200 の結核菌株を解析

し H37Rv を参考株とした。結核菌培養は BACTEC の Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) で行い DNA を抽出した。結核菌の同定は PCR を用いて 16S rDNA, Rv0577, Rv2073c と Rv3120 の領域で行った。また北京型の特徴である RD105 欠損も PCR で解析した。

2) SNP 解析

上記の株の内、北京型の結核菌 40 株を用いた。北京型に特異的な領域に着目した 9 種類のプライマーを調整した。プライマーは北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター国際疫学分野鈴木定彦教授より提供を受けた。PCR サイクルは、pre-heat 95°C 300 秒の後、95°C 10 秒 → 53°C 10 秒 → 72°C 20 秒を 35 サイクル回し、post-run 72°C 300 秒とした。

C. 研究結果

SNP 解析

BJ-ST10 (24 isolates), BJ-ST22 (6 isolates), BJ-ST19 (isolate No 4200) およびそのほかの 4 つの新たなサブタイプを同定した。これらのサブタイプの構成比率は 60% (BJ-ST10), 15% (BJ-ST22), 10% (4 isolates), 7.5% (new, 3 isolates), 2.5% (BJ-ST19, isolate No 4200), 2.5% (new, isolate No 4535), 2.5% (new, isolate No 4892) であった (図 1, 2)。

SNP locus									
Isolates	797736	909166	1477596	1692069	1892017	2376135	2532616	2525581	4137829
4262	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4315	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4327	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4387	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4586	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4614	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4872	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4368	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4459	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4479	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4538	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4568	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4893	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4895	T	T	T	A	C	A	G	G	T
5065	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4374	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4428	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4475	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4482	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4157	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4109	T	T	T	A	C	A	G	G	T

4219	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4244	T	T	T	A	C	A	G	G	T
4484	T	T	T	A	C	A	G	G	T
5006	T	T	T	A	C	G	A	G	T
4370	T	T	T	A	C	G	A	G	T
4984	T	T	T	A	C	G	A	G	T
4988	T	T	T	A	C	G	A	G	T
3446	T	T	T	A	C	G	A	G	T
4366	T	T	T	A	C	G	A	G	T
4134	C	T	T	A	C	A	G	G	T
4371	C	T	T	A	C	A	G	G	T
4457	C	T	T	A	C	A	G	G	T
4478	C	T	T	A	C	A	G	G	T
4207	T	C	T	A	C	A	G	G	T
4222	T	C	T	A	C	A	G	G	T
4289	T	C	T	A	C	A	G	G	T
4200	T	T	C	A	C	A	G	G	T
4892	T	T	T	G	C	G	A	G	T
4535	C	T	T	A	C	G	A	G	T

図1 ハルピンサンプルにおいて確認された変異

E. 考察・G. 結論

ハルピンのサンプルより同定された北京型結核菌株は modern type が大半で、old type が主流となっている我が国とは異なっていた。

しかしながら、これらの変異が表現型さらには薬剤耐性とどのようにかかわっているのかの検討を行うには至らず、この点は次年度以降の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Siddiqi UR, Punpunich W, Chuchottaworn C, Jindakul S, Ashino Y, Saitoh H, Okada M, Chotpittayasunondh T, Hattori T. Elevated anti-tuberculous glycolipid antibody titres in healthy adults and tuberculosis patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*. 16(4):532-538, 2012.

2. Umme Ruman Siddiqi, Haorile Chagan-Yasutan, Chie Nakajima, Hiroki Saitoh, Yugo Ashino, Osamu Usami, Beata Shiratori, Motoki Usuzawa, Yasuhiko Suzuki and Toshio Hattori. Distinct Clinical Features in Nontuberculous Mycobacterial Disease with or without Latent Tuberculosis Infection. *Tohoku J. Exp. Med* 2012 in press

3. Umme Ruman Siddiqi, Prisca Susan A. Leano, Haorile Chagan-Yasutan, Beata Shiratori, Hiroki Saitoh, Yugo Ashino, Yasuhiko Suzuki, Toshio Hattori and Erizabeth Freda O.Telan : Frequent Detection of Anti- Tubercular- Glycolipid-IgG and-IgA Antibodies in Healthcara Workers with Latent Tuberculosis Infection in the Philippines, *Clinical and Developmental Immunology* Volume 2012, Article ID 610707, 10 pages doi:10.1155/2012/610707

2. 学会発表

1. 白鳥ベアタ、Haorile Chagan -yasutan,

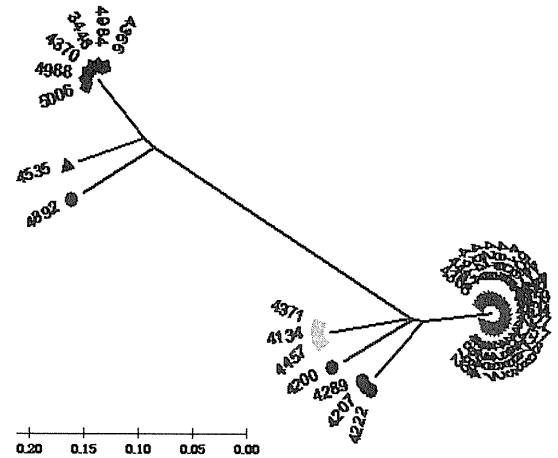


図2 中国東北部で得た結核菌株の系統樹

Umme Ruman Siddiqi, 齋藤弘樹、芦野有悟、鈴木定彦、服部俊夫.

Fluoroquinolones up-regulate osteopontin production in lung epithelial cells A549 第 85 回日本感染症学会総会 4/21~22.2011 東京

2. Umme Ruman Siddiqi, Prisca Susan A. leano, Haorile Chagan-Yasutan, Beata Shiratori, Hiroki Saitoh, yugo Ashino, Yasuhiko Suzuki, Toshio Hattori and Elizabeth Telan. Frequent detection of anti-tubercular-glycolipid IgG and IgA antibodies in the health workers with latent tuberculosis infection in the Philippines. *Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections*1/11~12, 2012 神戸

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

研究分担者 下内 昭 結核研究所 副所長
研究協力者 松本健二 大阪市保健所
小向 潤 大阪市保健所

研究要旨

- (1) 大阪市において 2007～2010 年に登録された、入国から診断まで 5 年以内であった外国人結核患者（外国出生群）の背景を分析した。外国出生群は 4 年間に 84 名であり、平均年齢 26.0 歳であった。2010 年に登録された日本出生の結核患者 1237 名（日本出生群）の平均年齢は 62.8 歳で、外国出生群が有意に若年であり、学生の割合が有意に多かった。外国出生群では塗抹陰性者、多剤耐性結核（MDR-TB）患者が有意に多かった。外国出生群と関連する要因を分析するために、年齢・性別・職業・糖尿病・発見方法・治療歴・喀痰塗抹・薬剤感受性を独立変数としてロジスティック回帰分析を実施したところ、年齢（30 歳未満）、職業（学生）、喀痰塗抹（陰性）、薬剤感受性（MDR-TB）と有意な関連をみとめ、オッズ比はそれぞれ 13.5、5.2、2.7、7.9 であった。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を示唆していると考えられた。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。
- (2) 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。

A. 研究目的

(1) 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。

(2) 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。

B. 研究方法

(1) 大阪市における外国人結核の現状

2007年～2010年に大阪市において新たに登録された結核患者(5,328名)のうち、入国後5年以内に診断された外国出生者84名を外国出生群とした。入国後5年をこえて結核と診断された外国出生者は除外し、2010年に登録された日本出生の結核患者1,237名を日本出生群として比較検討した。統計学的分析については、連続量の検定にはt検定、離散量については χ^2 検定およびFisherの直接法を使用した。外国出生群と関連する要因を分析するために、年齢・性別・職業・糖尿病・発見方法・治療歴・喀痰塗抹・薬剤感受性を独立変数としてロジスティック回帰分析を実施した。統計解析にはSPSS II for Windows (ver. 11.0.1J)を使用し、有意水準を5%に設定した。

(2) 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校に対し健診を実施した。胸部X線写真は、保健所医師2名による二重読影を行い、結核の疑いのある者について医療機関での精密検査を依頼した。精密検査の結果を保健所に伝えるよう学校の担当者に依頼し、保健所において結果を把握するよう努めた。

C. 研究結果

(1) 大阪市における外国人結核の現状

外国人結核の割合は、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、約4分の1を外国人が占めるようになっていた。

外国出生群は、20代が59名(70%)で最も多かった。入国2年未満に61%が結核と診断されていた。出身国は、中国41%、韓国18%、フィリピン14%の順で多かった。

平均年齢は外国出生群26.0歳、日本出生群62.8歳で有意に外国出生群が若かった($p < 0.001$)。性別では女性の割合が、外国出生群では34名(40%)、日本出生群では326名(26%)で有意に外国出生群に多かった($p = 0.005$)。学生の割合は外国出生群では42

名(51%)であり、日本出生群27名(2%)より有意に多かった($p < 0.001$)。糖尿病の者は、外国出生群4名(6%)、日本出生群175名(16%)であり、日本出生群で有意に多かった($p = 0.023$)。受診の遅れが2か月以上の者は、外国出生群12名(24%)、日本出生群199名(21%)で有意差を認めなかった($p = 0.59$)。

結核に関連する要因について分析した。発見方法が健康診断であった者は外国出生群31名(37%)の方が、日本出生群195名(16%)より有意に多かった($p < 0.001$)。喀痰塗抹陰性者は、外国出生群49名(66%)、日本出生群519名(48%)で有意に外国出生群に多かった($p = 0.002$)。多剤耐性結核患者(MDR-TB)は、外国出生群5名(10%)の方が、日本出生群11名(1%)より有意に多かった($p < 0.001$)。治療成績については、外国出生群では死亡は認めなかったが、脱落中断(8名、11%)および転出(14名、20%)は日本出生群の脱落中断(25名、4%)および転出(20名、3%)より有意に多かった(それぞれ $P = 0.012, < 0.001$)。肺結核の割合、治療歴の有無、診断・発見の遅れ、胸部X線上空洞の有無については、いずれも有意差をみとめなかった(それぞれ $p = 0.271, 0.198, 0.329, 0.276, 0.179$)。

外国出生群と関連する要因を分析するために、年齢・性別・職業・糖尿病・発見方法・治療歴・喀痰塗抹・薬剤感受性を独立変数としてロジスティック回帰分析を実施した。年齢(30歳未満)、職業(学生)、喀痰塗抹(陰性)、薬剤感受性(MDR-TB)と有意な関連をみとめ、オッズ比はそれぞれ13.5、5.2、2.7、7.9であった。

(2) 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

11校1,083名に健診を実施した。日本出生であった2名をのぞく1,081名の平均年齢±標準偏差は23.3±4.4歳、中央値(範囲)は23歳(15～51歳)であった。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%)等であり、本邦より結核罹患率の高い地域

(WHO report 2009) 出身の者は 1,057 名であった。来日年月日が明らかであった 495 名について、入国から健診受診日までの期間をみると、平均±標準偏差は 188.9±219.5 日、中央値(範囲)は 88 日(8~1836 日)であった。健診の結果、結核が疑われた者は 27 名(2.5%)であった。精密検査の結果、異常なし 18 名、陈旧性結核 1 名、その他 3 名であり、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。入国から健診までの期間は、不明 2 名を除くと 57、69、228 日であった。精密検査の詳細は不明であるが、塗抹陽性者はみとめられなかった。

D. 考察

(1) 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 2 年未満に結核と診断されることが多かった。大阪市に入国した外国人全体における結核発病率と発病時期との関連は不明であるが、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・拡大する必要性を示唆していると考えられた。大阪市では 2011 年度より日本語学校に在籍する外国人に対する結核健診を実施しており、健診による患者発見率等について分析していく予定である。

外国出生群では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。

(2) 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

今回実施した、日本語学校に所属する外国人に対する結核健診における患者発見率は 0.5%であった。一方、あいりん地域における健診を除く結核健診における健診発見率(2010 年度)は 0.026%(3/11,763)であり、日本語学校における健診は、一般の健診

と比較して有意に患者発見率が高かった。以上より、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。

E. 結論

(1) 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を示唆していると考えられた。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。

(2) 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。

難治性結核の分子疫学的解析と HIV 合併結核研究 (Molecular epidemiology study on recurrence TB and HIV-associated TB in Thailand and Japan)

研究分担者 野内英樹 公益財団法人結核予防会複十字病院 臨床検査部臨床検査診断科長

研究要旨

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。

A. 研究目的

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・治療の対応して、タイ NIH という日本が建設してアジアの中心研究機関に育ててるネットワークの基に、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、慢性挿菌例)患者の正常治癒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。

B. 研究方法

図1の結核の感染・発病と治療転帰のモデル示した様に、難治性の結核患者(再発例、治療失敗例、慢性挿菌例等)の要因に関して研究

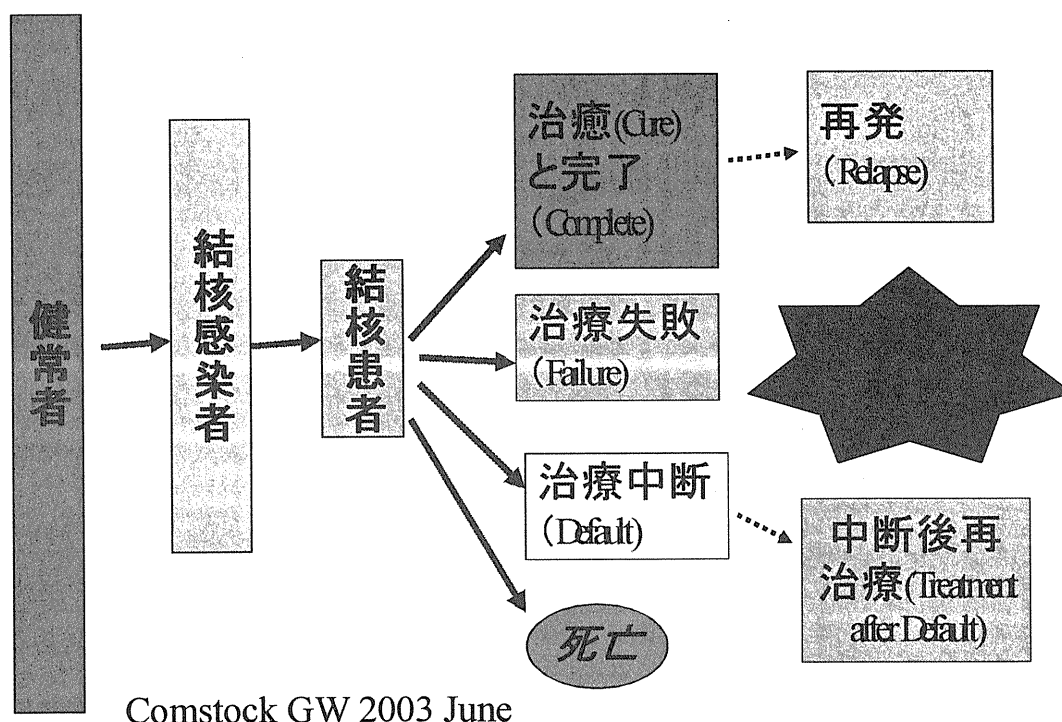
をしている。

(1)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前回の岡田班より継続している。(1)の群に関しては、菌側のタイピングを活用して、厳格に内因性の再燃と外来性再感染を区別している。(2)結核治療に反応が良く再発をしなかった群、(3)結核に罹患していない正常人のコントロール群を設定し、比較の対象としている。ケース・コントロール研究の形態にて、(1)と(2)の比較により結核症の難治に關しての種々の要因検討、(3)と結核症群(1-2)の比較により結核自体の発症に關連する様々な疫学的因子の検討を進めている。

日本においては、公益財団法人(公財)結核予防会・複十字病院の臨床検査部にて、タイ国においては、結核予防会・結核研究所が設立母体となり、現在はタイ NIH 等とコンソーシアムを組んで運営しているタイ国チェンライ県の結核研究フィールドに参画して、検体バンクと臨床データ管理を実施している。

複十字病院は厚生労働省より2011年5月に独立行政法人(独)国立病院機構・近畿中央

図1.結核の感染・発病と治療転帰、難治化



胸部疾患センターと共に日本で 2 ヶ所の結核医療の「高度専門施設」に指定されて先駆的役割を期待されている。抗結核薬開発と共に抗酸菌診断法の研究開発の参加依頼が来る。また、文部科学省バイオバンク・ジャパンに参加して、オーダーメイド医療プロジェクトに協力病院として、参加している。複十字病院は数多く多剤耐性結核症例が多く紹介されるので、多剤耐性結核が少なく再発、治療失敗、慢性排菌例を含めて難治性結核として症例数を増加させて研究する必要があるタイと異なり、多剤耐性結核を単独で検討する。

(倫理面への配慮)

日本においては、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)、疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)に従っている。

これらの検体収集は既に倫理委員会の承認(日本は、複十字病院倫理委員会を 2010 年 10 月 18 日、(独)理化学研究所横浜研究所研究倫理委員会を 2011 年 2 月 15 日、東京大学ヒトゲノム・遺伝子研究倫理審査委員会を 2011 年 2 月 21 日承認済みで、現在、サンプル収集は継続中である。

タイ国側については、タイ保健省倫理委員会の定める倫理規定に沿って研究を実施している。参加研究者全員の合意を得た研究プロトコルを作成し、タイ国保健省倫理委員会および関連研究施設の倫理委員会に提出し、今回のプロトコルも正式な研究として承認を得た。

本研究に参加する患者については、担当医師による十分な説明の後、書面によるインフォームドコンセントを得た。研究を通して得られた個人情報厳密に管理し、参加研究者以外のものが内容を知り得ることはない。現在までの日泰間の共同研究でこれらの基本原則を遵守し、更に、検体等の日泰間の移動等に関しては文書での Material Transfer

Agreement 等を選び、知的財産権（パテ

ント）等の問題も含め国際共同研究に関連した

倫理的な問題に配慮してきた実績がある。コホートの参加者にはインフォームド・コンセントに基づく自発的な参加を実施し、参加者のフォローアップにも強制は加えなかった。なるべく、医療的な利益が参加者に得られる様に、タイ保健省の発行する国民健康保険への参加の支援等を行った。

C. 研究結果

難治性結核の分子疫学解析として、日本での基盤として、複十字病院の結核登録を活用した検討をした。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)と有意に高かった。オッズ比は増加傾向があり、2010年からは10を超えていた。

2010-2011年には、日本人名を持つ人で以下の事例が認められた。

事例① 米国在住中に超多剤耐性結核に感染・発病して日本に帰国したと考えられる42歳男性。米国CDCから分子疫学検討の対象となり菌体の米国輸送を依頼されている。複十字病院で手術後軽快し外来フォロー中。

事例② タイで感染発病し標準治療をされた後、日本で多剤耐性結核で再発した42歳日本人女性

事例③ タイで感染して日本で発病したと考えられる多剤耐性結核の19歳男性(日本とタイの2重国籍)日本人(父)とタイ人(母)に生まれ二重国籍者。小学校卒業までタイで過ごす。

検体バンクの課題としては、従来、結核病棟では喀痰の研究使用に包括同意が取られていたが、「臨床研究の倫理指針(平成20年改訂)についてのQ&A」に記載されているQ5-1にある「試料等の利用目的を含む情報を公開していること。」という条件を満たす様に改善が指摘された。

結核菌培養433例がマヒドン大プラシット研究室にて解析された。菌の分類では北京株が

43%(188/433)、EAI株が41%(177/433)、非北京・非EAI株が14%であった。非北京・非EAI株は現在、CAS種に対してRD750のタイピング、Euro-American種に対してpks15/1解析をして詳細に分類中である。菌の分子タイピング後、臨床データと合わせ、分子疫学研究を進める。

HIV合併結核研究は日本では症例数を集めるのが困難であるので、タイで引き続き検体バンクとコホートを活用して検討した。タイにおけるHIV感染者コホートの研究の中で、結核感染の指標であるIGRA(Interferon gamma release assay)がなされている247名を含む493名の属性を調査し表1に示す。コホート登録時のCD4数は200未満が322名(65.3%)と高い為か、古典的な結核感染検査であるツベルクリン検査は426例にされており硬結5mm以上の陽性は10.3%(44名)のみに認められた。活動性結核は77名(15.6%)に認められた。

尚、難治性結核に関しては、治療後のフォローアップの結果を追加して投稿していた論文は受託された。(Pitabut N, et al., Decreased granulysin and increased IFN-levels in plasma of patients with newly diagnosed and relapse tuberculosis Microbiol Immunol. 2011;55(8):565-573.)

D. 考察

日本の輸入感染症としての結核対策と関連し、諸外国で認められる多剤耐性結核を含む難治性結核の菌が日本への伝播していると考えられる。菌体の分子疫学解析により理由を検討すべきである。菌体と宿主要因のそれぞれと相互作用の研究を症例数が大きく必要であり、日本での研究基盤が輸入感染症の検討という観点でも必要である。臨床疫学因子、細菌学的因子、免疫遺伝学的因子を測定し、それらの因子の難治化に及ぼす影響を相互作用も含めて定量化する。以前の菌情報は必要であるが、菌体の輸送する場合に注意が必要なので、研究に付随してマニュアル作成を進める。

HIV合併結核に関して、WHOのTB/HIV専門委員会がHIV感染者の潜在性結核感染治療

表1 HIVコホートの中でQFTまたは保存血漿のある群の属性

特徴	QFTあり (n=247)	QFTなし(n=246)	特徴	QFTあり(n=247)	QFTなし(n=246)
Gender			CD4 at enrollment		
Male	21	87	<100	19	93
Female	32	107	100-149	8	13
Age			150-199	6	20
<15	5	8	200-249	6	10
15-34	12	79	250-299	3	11
35-59	36	104	300-349	2	10
60+	0	3	350+	9	37
BMI			ARV at enrollment		
<16	4	15	ARV	35	131
16-18.5	9	48	No ARV	18	63
18.5+	32	124	Missing	0	0
Missing	8	7	TB at enrollment		
TST			TB before enrollment	6	14
0	37	134	TB at enrollment	1	12
2-4	2	14	Non TB	46	168
5-9	4	13	Survival by April 2011		
10+	1	3	Dead	13	43
No TST	9	30	Alive	40	151

に関して再度の国際レビューを実施し、Efficacy に関して、HAART 時代においてもINH等の抗結核薬が結核の予防に効果がある事を、結核研究所・山田国際部長のチェンライの解析データも含む確認後、HIV 感染者に対し推奨している。チェンライでは、過去に HIV 感染者における結核感染の Diagnostic accuracy(診断)に関連してツベルクリン反応の精度と限界を報告した。この診断改善に、属性を検討した QFT 結果や保存血漿のある対象者に対して、フォローアップによる QFT や反応との比較にて、貢献したい。結核研究所・原田研究主幹、大阪市大・松本壮吉准教授、東北大学・服部教授の TBGL 抗体や他の経験も指導をいただく。

複十字病院は 10 年以上の菌体を保持しており、また文部科学省オーダーメイド医療プロジェクトに協力してヒト検体も収集しているのでタイと平行した研究が可能である。

E. 結論

北タイ・チェンライ県において、HIV 感染状

況毎に難治性結核患者（多剤耐性・再発・治療失敗例）の検体バンク・コホート研究を実施し、類似した研究を複十字病院で進めている。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Pitabut N, Mahasirimongkol S, Yanai H, Ridruechai C, Sakurada S, Dhepakson P, Kantipong P, Piyaworawong S, Moolphaet S, Harnsuthivatchakul C, Yamada N, Keicho N, Okada M, Khusmith S, Decreased granulysin and increased IFN- levels in plasma of patients with newly diagnosed and relapse tuberculosis. Microbiology and Immunology.2011Aug;55(8):565-573. doi:10.1111/j.1348-0421.2011.00348.x. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 野内英樹、水野和恵、青野昭男、吉山崇、倉島篤行、奥村昌夫、森本耕三、窪田素子、青木美砂子、上山雅子、早乙女幹朗、尾形英雄、工藤翔二 臨床検査残余検体を活用した菌と人の検体バンクによる難治性結核の研究 第 87 回日本結核病学会総会（一般口頭演題、診断（細菌学的診断、鑑別診断）2、演題番号 127）、広島、2012 年 5 月

2. 野内英樹、出井禎 菌と人の検体バンクによる結核の発症に関する要因研究(第 2 報) 第 58 回日本臨床検査医学会学術集会(一般口頭演題、抗酸菌 演題番号 O-167)、岡山、2011 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし