

図 4 国立国際医療研究センターにおける外国人結核患者の出身国別分布

表1 薬剤耐性の比率

薬剤	薬剤耐性の比率			
	全体	日本人	外国人	p 値
INH 0.2	78/1423	5.6% (73/1300)	4.1% (5/123)	p=0.677
RFP 40	6/1423	0.3% (4/1300)	1.6% (2/123)	p=0.683
SM 10	111/1423	7.8% (102/1300)	7.3% (9/123)	p=1.000
EB 2.5	11/1423	0.8% (10/1300)	0.8% (1/123)	p=1.000
KM 20	5/1423	0.4% (5/1300)	0.0% (0/123)	p=1.000
LVFX1.0	21/1423	1.6% (21/1300)	0.0% (0/123)	p=0.248
INH/RFP	4/1423	0.2% (3/1300)	0.8% (1/123)	p=0.304

表2 新宿区における結核患者の薬剤耐性

新宿区保健所 平成23年

	一般	外国人	ホームレス	合計
INH+RFP	0	3	0	3
INH(+その他)	2	0	1	3
RFP	0	0	0	0
その他の耐性	6	1	2	9
耐性なし	51	4	15	70
不明	8	8	0	16
合計	67	16	18	101

MDRは初回治療が1名、再治療が2名

結核菌の分子疫学解析に関しては、2001年2月から2012年6月までに、国立国際医療研究センターにおいて診療した東京に在住している外国人および日本人結核患者由来の結核菌263株（日本人由来172株、外国人由来91株）のゲノムDNAの抽出を完了した。現在、シーケンサーにアプライする作業を行っており、今年度中に予備的な解析データを得る。次年度にはillumina社のMiSeqを用いて全ゲノム配列を決定する。

D. 考察

東京都における結核罹患率は人口10万対22.9（平成23年）であり、全国平均17.7と比べて5人ほど高く、この差については10年ほど大きな変化はない。結核患者の年齢別分布を見ると、3つのピーク（25～29歳、60～64歳、80～84歳）がみられ、若年のピークには外国人が多く含まれている。全国の結核患者のなかで外国人の占める比率は、平成22年では4.1%であるが、東京都では6.9%と増加しており、とくに、23区以外の都下・市で増加がみられた。保健所別にみると新宿区、豊島区、荒川区、江戸川区に多く、国籍や職業については東京都の中の地域により差がみられることが推測されるが、詳細には検討されていない。新宿区は東京都のなかで最も多くの外国人結核患者を診

療しているが、外国人登録者の絶対数が多いのがその原因と考えられる。また、国籍別では韓国人のコミュニティが存在するため、韓国人の結核患者の率が大きいのが特徴といえる。

国立国際医療研究センターは結核病棟を有し、新宿区在住の結核患者の多くを扱ってきたが、外国人結核に関しては新宿区全体20名のうち5名（25%）と少なく、塗抹陰性例の多くは他の施設で診療している。当センターにおいて最近6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同様の傾向であった。本年度は6年間を前半3年と後半3年に分けて、その差について検討した。特徴的なことは、韓国人とくに韓国人女性が減少し、フィリピン人が増加していることである。職業については学生と主婦の率の減少がみられている。いずれも原因は明らかではないが、東日本大震災の影響があるのかもしれない。治療成績については、後半では脱落例が減少し、外国人結核対策強化の効果と考えられる。結核菌の薬剤耐性については日本人と差はみられていないが、新宿区全体の結核患者の統計では、多剤耐性結核が3名（中国2名、韓国1名）にみられた。いずれも20歳代前半の学生であり、初回治療1名、再治療2名であり、外来での治療経過中に発見された。

母国から日本への持ち込みと考えられ、MDRの流入に関しては、さらなる検討と対策が必要と思われる。

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

東京における外国人結核の比率は増加傾向にある。国立国際医療研究センターでは東京都在住の外国人塗抹陽性結核例の23%を診療しており、治療脱落例は減少している。しかし、新宿区全体では多剤耐性結核の母国からの持ち込み例が3例みられた。

東京に在住している外国人由来結核菌のゲノムDNAを抽出した。全ゲノム配列を決定し、日本人由来株との相違について検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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 東京都保健医療公社 多摩北部医療センター副院長

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、2010 年と 2011 年における HIV 合併結核症例の有無に関する調査を実施した結果、HIV 合併結核うち多剤耐性結核の報告はなかった。医療機関からは合計 63 例、保健所からは合計 88 例の HIV 合併結核症例が報告され、2010 年以降の結核登録情報システムによる HIV 合併例数 (同期間計 128 例の報告) は 2009 年以前と比較してより実態に近くなったものと考えられた。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、多剤耐性結核はなかったが、今回、INH, EB, SM に対する耐性 1 例 (ネパール人) と LVFX 耐性 1 例 (日本人) の報告があった。

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。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%、2007～2010 年の国立病院機構病院調査 (本研究班昨年度調査) では 68 例中 3 例 (4.4%)、2007～2009 年の全国病院・保健所調査 (本研究班昨年度調査) では 129 例中 2 例 (1.6%) に認められた^{4), 5)}。日本における多剤耐性結核と HIV 合併について、昨年度実施の調査に引続いて実態を把握することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

平成 24 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 231 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)。今回は前年度調査に引き続き 2010～2011 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。

一次調査として、結核病床を有する (有した) 医療機関と HIV 拠点病院 (結核病床を有さない) には、2010 年・2011 年ごとの結核患者のうち 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多剤耐性結核例数を尋ねた。

また、HIV 合併結核の患者を受け入れた経験がある施設に対して、病棟内でどの病室 (陰圧室) を使用するか、前室の有無、などについてもアンケート調査を行った。

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、とくに抗結核薬に対する耐性について検討した。

(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。厚労省の「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、研究分担者が所属する公益財団法人東京都保健

表1 症例数の集計結果

	2010年			2011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
①結核病院調査		7	0		11	0
②HIV拠点病院調査		23	0		22	0
③=①+②		30	0		33	0
保健所調査	18613	42 (0.23%)	0	18204	46 (0.25%)	0
結核登録情報システムによる報告	23261	53 (0.23%)	0	22681	75 (0.33%)	0

医療公社多摩北部医療センターの倫理委員会にて承認を得た（平成 24 年 7 月 23 日、受付番号 24-4）。

C. 研究結果

（1）症例数調査の結果

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）246 医療機関の 132 施設（53.7%）、HIV 拠点病院（結核病床を有さない）232 医療機関の 132 施設（56.9%）、514 保健所の 420 施設（81.7%）から返答を得た。今回の回収率自体は昨年度と比較してそれぞれ 11.4、1.7、7.1 ポイント上昇した。なお、ここで母数の施設数は、休止・統合などの理由による対象外などを調整した数であり、調査票発送数とは一致しない。また、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、2010 年が 30 例、2011 年が 33 例で、本調査における 2 年間の HIV 合併結核症例は計 63 例、2007 年からの 5 年間で 192 例となった。ただし、HIV 合併結核症例数に関して経年的な増加傾向は認められなかった。

一方、保健所を対象とした調査からは、結核登録情報システムによる HIV 合併例患者数

統計の方が上回っており、回収率を勘案しても 2011 年については本調査の方が症例を拾い切れていないと思われる結果となった。今回は、多剤耐性結核の報告はなかった。

今回は、新登録結核患者のうちの HIV 陽性者の比率を保健所調査から試算した（表 1）、各年で 0.2% 程度となったが、2011 年については結核登録情報システムに基づく HIV 合併結核の比率は 0.3% であり、その結果を表 1 に併記した。一方、2010 年以降も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状況は続いていた。

（2）抗結核薬に対する耐性の状況

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、多剤耐性結核は報告されなかったが、多剤耐性の定義に合致しないが INH, EB, SM に対して耐性だった 1 例（ネパール人）が存在した。また、LVFX のみ耐性が 1 例（日本人）あった。

（3）HIV 合併結核の患者を受け入れた施設における病室環境（表 2）

2010 年と 2011 年に HIV 感染症合併結核患者（喀痰塗抹陽性およびその恐れ）を受け入れた病室についてのアンケート調査の結果、結核医療機関 10 施設において、結核病棟内の病室が 6 施設、結核病棟内の HIV 専用室が 1 施設、その他 3 施設であった。前室ありが

表2 HIV合併結核の患者を受け入れた施設における病室環境

	結核医療機関	HIV拠点病院
施設数	10	17
病室	結核病棟内の病室 6 結核病棟内HIV専用室 1 その他 3	一般病棟内個室 3 専用室(陰圧室を含む) 5 感染症病棟内の個室 4 感染症病棟内の専用室 2 その他 3
前室あり	3	9
陰圧換気	6	9
陰陽圧を調整可	2	2
陰圧を毎日確認	7/8	8/11

3施設、なしが5施設、未記入2施設であった。陰圧換気ありが6施設、陰陽圧を調整可能が2施設、未記入2室で、患者入室時に毎日陰圧を確認した施設は設備を有する8施設中7であった。

一方、HIV拠点病院17施設に対する同様の調査では、一般病棟内の個室3施設、一般病棟内の専用室(陰圧室を含む)5施設、感染症病棟内の病室4施設、感染症病棟内の専用室2施設、その他3施設であった。前室ありが9施設、なしが5施設、未記入3施設であった。陰圧換気ありが9施設、陰陽圧を調整可能が2施設、未記入が6施設で、患者入室時に毎日陰圧を確認した施設は設備を有する11施設中8であった。

なお、アンケートでは2009年以前に症例を有した施設からも回答を得たが、集計の都合上、2010年と2011年にHIV感染症合併結核患者を受け入れた施設のみの成績とした。

D. 考察

結核登録情報システムによるHIV合併例の把握については、2009年以前では本研究班による全国調査の方が実態に近いと思われたが、2010年以降では結核登録情報システムによるHIV合併例数は128例と今回の調査による集計数よりも上回っており、アンケー

トの回収率を勘案しても結核登録情報システムの精度が向上し、より実態が反映されたものと思われた。最近の保健所と医療機関の連携強化、また医療機関に対する保健師の情報収集力向上によるものと考えられる。従って、今後は結核登録情報システムを活用あるいは発展させた疫学調査に基づいて、多剤耐性結核とHIV合併の実態把握が可能になると言えるだろう。

また、2010年以降も、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、外国人の例でINHとEBに耐性が1件あり、前回の調査と比較して症例は少ないものの今後も外国人患者の薬剤耐性に関しては注意が必要である。

今回の調査では、HIV合併結核の患者を受け入れた施設における病室環境を尋ねた。結核病棟を有さないHIV拠点病院においても喀痰塗抹陽性の恐れがある患者に対して、個室や専用室を利用して対応している実態が判明した。結核医療機関とHIV拠点病院のうち陰圧室を持つ施設の79%では陰圧を毎日確認しており、一部の施設では陰陽圧の調整が可能であった。医療機関内で多剤耐性結核の感染予防対策としては、個室や専用室の利用、前室の設置、陰陽圧の調整が有効であると考えられる。

E. 結論

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。

感染症スクリーニングに関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術集会 2012 年 4 月

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。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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講演 2010
4. 永井英明: 多剤耐性結核と HIV 合併の実態把握と対策. 厚生労働科学新興・再興感染症研究費事業「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 69-72, 2012
5. 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. 厚生労働科学新興・再興感染症研究費事業「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 83-87, 2012

F. 健康危険情報

日本国内で 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が、今後の動向には注意を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表

国内学会発表

1. 阪下健太郎, 藤田 明, 畠山修司, 他.
HIV 感染者患者におけるクオンティフェロン TB ゴールドを利用した潜在性結核

黒竜江省で収集した結核菌の薬剤感受性

研究分担者 服部俊夫 東北大学災害科学国際研究所 教授

研究協力者 凌 虹 ハルビン医科大学微生物学教室・教授

研究要旨

中国東北部黒竜江省を中心とする地域における薬剤耐性結核菌の調査を2007年より行っている。これまでに結核患者より1,230株の結核菌を分離し、その薬剤感受性を調査した。その結果、何らかの耐性を示す結核菌が全体の4割近くに上ること、全体の2割が多剤耐性結核菌であることが明らかとなった。

A. 研究目的

中国東北部（ハルビン）、南部（上海）、タイ、フィリピン、インドネシアとの共同研究を通じて、それぞれの国に特徴的な結核の発症因子特にHIVの重複感染、潜在性結核感染の問題を明らかにする研究を行っている。流布している結核菌の解析をして、結核菌の分子遺伝学的特性、薬剤耐性を解析すれば、これらの状況を総括して、国ごとでの結核感染者数の差をみることにより結核感染の機構が明らかになり、その減少を講ずることができる。既にハルビン医科大学の検体を含めアジアに多く流布する北京型に特異的な変異を使用してのmultiplex assayで簡便な北京型の同定を可能にした(Nakajima et al J.Clin.Microbiol. in press)。アジアに多く流布する北京型に特異的な変異を使用しての結核菌の免疫学的診断を可能にすれば、そのLTBIの検索も容易になり、今後の結核の感染パターンを解析できると思われる。

今年度は、中国東北地域の黒竜江省に流布する結核菌のMDR比率に関する調査を実施した。

B. 研究方法

ハルビン医科大学での結核菌の培養はBACTECBACTECMycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT)を用いて、行う。結核菌の同定はチールニールセン染色で行う。薬剤感受性試験(DST)はまずイソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、ストレプト

トマイシン(SM)またはエタンブトール(EB)を用いた。さらにlevofloxacin(Lfx)、sparfloxacin(Sfx)、moxifloxacin(Mfx)、gemifloxacin(Gmx)、gatifloxacin(Gfx)などのキノロン薬についても薬剤感受性試験を実施した。MIC法によりMiddlebrook 7H9 agar (Becton Dickinson and Company Sparks, MD 21152 USA.)を用いてNational Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)により96穴プレートを用いた。それぞれのウエルは 2.85×10^5 CFU/mlとなるように調整し、37°Cで16日から18日間の培養を行った。

C. 研究結果

黒竜江省の結核菌の解析では1,230株の解析を行い、通常の抗結核剤あるいはフルオロキノロンに対する抵抗性を検討した。その結果、通常の抗結核剤に対する抵抗性は2007年から2011年までの薬剤耐性株は58.4%でMDRは23.3%であった。

耐性株の比率は2009年が最も高く、2011年が最も低かった。2011年では新規患者の8.1%が、治療歴のある患者の31.9%がMDR-TBであった。

期間全体では、何らかの薬剤耐性を示したものが35%、MDRが23%であった。

結核の治療歴のある患者は全体の65%であった。治療歴のある患者と入院期間の短い患者ではMDRの比率が高い傾向にあった。2009年の株では23.1%がLevofloxacinに抵

抗性であった。

薬剤耐性を示した株についてみると、何らかの薬剤耐性を示したものが431あり、このうち治療歴ありは35%、治療歴なしは65%もあった。一方MDRについては、287株のうち治療歴ありは60%、治療歴なしは40%であった(図1)。

E. 考察・結論

不完全な治療は薬剤耐性結核菌をもたらす。2004年の時点で、黒竜江省における薬剤耐性結核は、治療歴なしで36.2%、治療歴あり67.7%を占めていた(Xie, et al. J. Chinese Antituberculosis Assoc., 30. 305-8.

2008.)。これは中国全体の平均、新規34.2%、治療歴あり54.5%と比較して高い(He, et al., BMC Infect. Dis., 8. 166. 2008)。

ところが、今回の調査では、MDRではないが何らかの薬剤耐性を示した患者のうち65%が、結核の治療歴がなかった。前述のとおり中国および2004年時点の黒竜江省では、薬剤耐性結核菌に感染した患者においては、治療歴ありが多数を占めていた。今回の結果はそれらとは異なる。このことは、同地域に薬剤耐性結核菌が流布していてそれが結核の治療歴のない者に感染したと解釈することも可能であり、さらに慎重に検討する必要がある。

多剤耐性結核菌への感染で60%が結核治療歴のある患者であった。このことは、同地域の結核治療が不完全であることを示唆している。

仮に、黒竜江省において初感染で薬剤耐性結核菌に感染する例が増加しているとすると、今後、MDR結核菌が市中に流布し治療歴のない者に感染することも懸念される。さらに、黒竜江省の結核菌の解析を続ける。特に多種類の薬剤を用いて、耐性の広がりを確認したい。さらに遺伝子型の解析では北京型の中でもハルピン型ともいべき特異的な変異のある群が存在している可能性があり、その特性化に努める。黒竜江省の結核菌に関しては、カナマイシン、アミカシン、カプレオマイシンなどの薬剤に対する抵抗性を検索し、XDR-TBあるいはMDR-TBの可能性を検索する。

治療歴の有無と薬剤耐性

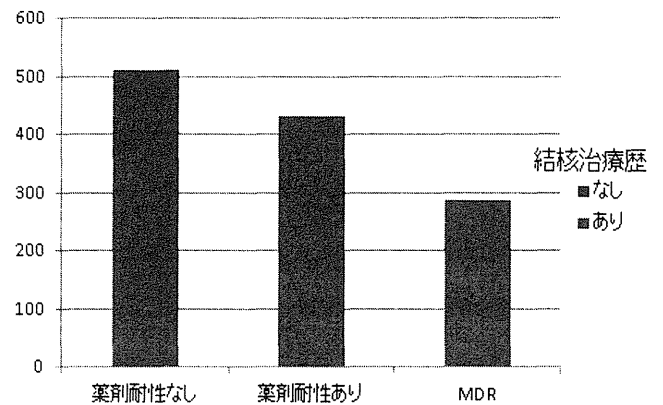


図1: 結核の治療歴の有無と薬剤耐性
薬剤耐性あり(中央)において、結核治療歴なしが6割を占める。MDR(右)においてはこの傾向はみられない。

黒竜江省に流布する北京型の結核菌の薬剤耐性の詳細、遺伝子型の特徴を明らかにする研究は、我々のみが行っている。本研究成果をもとに同地域での薬剤耐性結核菌の広がりを注視し国内への輸入例の生じないような適切な対策が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Siddiqi UR, Leano SA, Chagan-Yasutan H, Shiratori B, Saitoh H, Ashino Y, Suzuki Y, Hattori T and Telan E. Frequent detection of anti-tubercular-glycolipid IgG and IgA antibodies in the healthcare workers with latent tuberculosis infection in the Philippines. ClinDevImmunol 2012;2012:610707. Epub 2012 Apr 5. 173.
2. 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.* 2012 Feb 8. [Epub ahead of print]
3. Shiratori B, Zhang J, Usami O, Chagan-Yasutan H, Suzuki Y, Nakajima C, Uede T, and Hattori T. Quinolone-induced up-regulation of osteopontin gene promoter activity in human lung epithelial cell line A549. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2012, 56(6):2868-72. E-pub 2012 Mar 19.
 4. Siddiqi UR, Chagan-Yasutan H, Nakajima C, Saitoh H, Ashino Y, Usami O, Shiratori B, Usuzawa M, Suzuki Y and Hattori T. Distinct clinical features in Nontuberculous mycobacterial disease with or without latent tuberculosis infection. *Tohoku J. Exp. Med* 2012 226(4):313-9.
 5. Li X, Qian H, Miyamoto F, Naito T, Kawaji K, Kajiwara K, Hattori T, Matsuoka M, Watanabe K, Oishi S, Fujii N, Kodama EN. A simple, rapid, and sensitive system for the evaluation of anti-viral drugs in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Jul 27;424(2):257-61. Epub 2012 Jun 23.
 6. Saitoh H, Chagan-Yasutan H, Ashino Y, Niki T, Hirashima M & Hattori T. Rapid Decrease of Plasma Galectin-9 Levels in Patients with Acute HIV Infection after Therapy *Tohoku J. Exp. Med.* 2012;228(2):157-61.
 7. Oonizu S, Arikawa T, Niki T, Kadowaki T, Ueno M, Nishi N, Yamauchi A, Hattori T, Masaki T and Hirashima M. Cell Surface Galectin-9 Expressing Th Cells Regulate Th17 and Foxp3⁺Treg Development by Galectin-9 Secretion. *PlosOne* 2012;7(11):e48574
 8. Usami O, Saitoh H, Ashino Y, Hattori T. Acyclovir reduces the duration of fever in patients with infectious mononucleosis-like illness. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229(2):137-42.
 9. Chie Nakajima, Aki Tamaru, Zeaur Rahim, Ajay Poudel, Bhagwan Maharjan, Khin Aye, Hong Ling, Toshio Hattori, Tomotada Iwamoto, Yukari Fukushima, Haruka Suzuki, Yasuhiko Suzuki, and Takashi Matsuba. A simple multiplex PCR for the identification of Beijing family of Mycobacterium tuberculosis with a lineage-specific mutation in Rv0679c. *J. Clin. Microbiol.* in press.
- ## 2. 学会発表
1. 第 83 回実験結核研究会 結核感染における Galectin-9 の役割 服部俊夫、ホルロ、白鳥ベアタ 3.27.2013
 2. 日本生体防御学会学術集会 オステオポンチン-インテグリン相互作用を標的とした新規成人 T 細胞白血病治療法の開発 前田直良、大橋貴、Haorile Chagan-Yasutan、服部俊夫、高橋弥生、張替秀郎、長谷川寛雄、藤井雅寛、前仲勝実、上出利光 11.7,2012 東京
 3. 第 114 回日本血液学会東北地方会ヒト Dengue ウイルス感染症におけるオステオポンチンの意義 haorile Chagan-Yasutan, 服部俊夫 9/8,2012
 4. 第 71 回日本癌学会学術総会 オステオポンチン-インテグリン相互作用を分子標的とした成人 T 細胞白血病に対する抗体免疫療法 前田直良、大橋貢、浩日勤、

- 服部俊夫、高橋弥生、張替秀郎、長谷川寛雄、藤井雅寛、前仲勝実、上出利光 9/19～9/21,2012
5. 人間の安全保障学会 名古屋 Studies of biomarkers in malaria infection for human security. Crisencia Sizyoongo, Haorile Chagan-Yasutan, Beata Shiratori, Jingge Zhao, Motoki Usuzawa, Toshio Hattori, 9/29～9/30,2012
6. 第27回日本国際保健医療学会学術大会 サハラ以南アフリカにおけるエイズ・結核研究ネットワーク構築の試み 11/3～11/4,2012
7. IMMUNOLOGY 2012 ボストン Anti-TBGL IgA antibody suggest mucosal immunity involvement in latent tuberculosis infection, which is frequently positive for anti-TBGL-IgG antibody. 5/4～5/8 2012
8. 5th International Research Conference イースタンケープ Networking for AIDS/TB research projects in sub-Saharan Africa-Involvement of mucosal immunity in LTBI Hattori T, Shiratori B, Chagan-Yasutan H, Zhao J, Sizyoongo C, usuzawa M, Usami O, Saitoh H and Ashino Y. 8/22～8/24,2012
9. 5th International Research Conference イースタンケープ Isolation of two Bioactive Compounds from the Stem bark of Lycium Nerve and their biological Activities against Influenzae and S. Pneumoniae Morobe IC, Mthethwa NS, Obi CL, Oyedeji AO, Majinda RRT, Eloff JN and Hattori T. 8/22～8/24,2012
10. 5th International Research Conference イースタンケープ Inhibitory effect of bioactive fractions of *Cyathulauncinulata*(Schrad.)Schinz against *Escherichia coli*. Bisi-Johnson MA, Obi CL, Hattori T, oshima Y, Eloff JN, Samuel BB and Oyedeji OA. 8/22～8/24,2012
11. 3rd SCIENTIFIC MEETING OF JST-JICA/SATREPS ZAMBIA TB&TRYPANOSOMIASIS PROJECT Involvement of T cell, humoral and mucosal immunity in latent TB infection. Toshio Hattori 8/27, 2012

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
研究協力者 小向 潤 大阪市保健所
松本健二 大阪市保健所
吉田英樹 大阪市保健所

研究要旨

(1) 大阪市における外国出生結核患者の発生動向

2007年～2012年に大阪市で新規登録された外国出生結核患者を対象とした。外国出生患者は、2007年の30名以降毎年30名余りで推移しており、2012年は35名であった。出身国は、2007年には中国と韓国が同数で9名(30%)、次いでフィリピンの4名(13%)であった。その後中国の割合が増え、韓国の割合が減少し、2012年には中国が18名(51%)を占め、韓国は2名(6%)まで減少した。職業は、学生の割合は2008年7名(23%)から年々増加し、2011年には14名(44%)を占めていた。学生のうち日本語学校に所属していた者の割合は、2007年3名(33%)から年々増加し、2012年には6名(55%)を占めた。全結核患者に占める外国出生結核患者の割合は年々増加しており、特に20代で外国人の占める割合が高かった。職業では学生、特に日本語学校在籍している者が増加してきており、外国人が入国後早期に在籍することが多い日本語学校での健診を強化することが重要である。

(2) 日本語学校に在籍する外国人に対する結核健診

日本語学校17校に在籍する外国出生者1927名に健診を実施した。日本出生および出身国不明であった9名をのぞく1918名の平均年齢±標準偏差は23.3±4.2歳、14～49歳であった。出身国は、中国873名(45.5%)、韓国387名(20.2%)、台湾254名(13.2%)、ベトナム155名(8.1%)等であり、本邦より結核罹患率の高い地域(WHO report 2010)出身の者は1875名(97.8%)であった。最終的に活動性結核と診断された者は10名(0.5%)であった。10名のうち6名は大阪市において登録があり、年齢は18～27歳、出身国は中国2名、ネパール2名、台湾1名、ベトナム1名であった。ネパール出身の2名のみ症状を認め、喀痰塗抹陽性であった。日本語学校健診における患者発見率は大阪市の2011年度定期・住民健診発見率(5名、0.08%)より有意に高く(χ^2 検定、 $p<0.001$)、これらの対象に対して継続して健診を実施していくことが肝要である。

(3) 外国出生結核患者由来菌株のVNTR解析

外国出生患者由来結核菌株のVNTR解析をすることにより、国内での伝播状況を考察した。2011年～2012年に登録された外国出生結核患者は67名であり、うち培養陽性は37名(55%)であった。そのうちJATA12-VNTRを実施した22名(59%)を対象とした。対照として、2011年～2012年に登録された50歳未満の日本出生培養陽性結核患者297名の中でJATA12-VNTRを実施した99名(34%)と比較した。平均年齢は、日本出生群34.9歳、外国出生群34.5歳であり有意差を認めなかった。JATA12-VNTRすべてが一致した場合をクラスター形成ありとすると、クラスター形成率は、日本出生群49名(49%)、外国出生群9名(41%)であり、有意差を認めなかった。外国出生者と日本出生者とがクラスターを形成していたものは4グループ認められ、①中国出身者2名と日本出生者2名の計4名、②中国出身者2名と日本出生者1名の計

3名、③ブラジル出身者2名と日本出生者1名の計3名、④中国出身者1名と日本出生者1名の計2名であった。そのうち③のブラジル出身者1名と日本出生者1名については、Hypervariable 4領域を含む追加12領域も一致していたが、他の患者については追加領域の一致は認められなかった。またこれらすべての患者について、疫学的なつながりは認められなかった。今後はJATA12-VNTRで型別一致が見られた場合、追加領域を分析していく必要がある。

A. 研究目的

(1) 大阪市における外国出生結核患者の発生動向

2011年の本邦における外国出生結核患者の割合は、国籍不明を除くと921名(4.1%)であり、20代に限ると419名(30.0%)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。外国人結核対策に資するため、大阪市において外国出生結核患者の発生動向を調査した。

(2) 日本語学校に在籍する外国出生者に対する結核健診

大阪市の結核患者のうち外国出生者の占める割合は、2.2%(2007年)から2.9%(2011年)へと年々増加傾向にあった。20代に限ると、16%(2007年)から24.6%(2011年)と増加していた。20代の外国出生者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。

(3) 外国出生結核患者由来菌株のVNTR解析 外国出生患者由来結核菌株のVNTR解析をすることにより、国内での伝播状況を考察した。

B. 研究方法

(1) 大阪市における外国出生結核患者の発生動向

2007年～2012年に大阪府で新規登録された外国出生結核患者を対象とした。性別・年齢・出身国・職業などの年次推移を分析した。多剤耐性結核(MDR)割合については2011年までの推移を分析した。

(2) 日本語学校に在籍する外国出生者に対する結核健診

2012年に実施した日本語学校17校に所属する外国出生者への結核健診について、受診者の出身国・年齢・性別・健診結果・精密検査結果を分析した。最終的に活動性結核と診断された者のうち、大阪市において登録された者については、来日から健診受診までの期間・症状・結核既往・病型・菌情報などについて分析した。

(3) 外国出生結核患者由来菌株のVNTR解析 2011年～2012年に登録された外国出生結核患者は67名であり、うち培養陽性は37名(55%)であった。そのうちJATA12-VNTRを実施した者は23名であり、遺伝子増幅不良であった1名を除く22名(59%)を対象とした。対照として、2011年～2012年に登録された50歳未満の日本出生培養陽性結核患者297名の中でJATA12-VNTRを実施した103名のうち、遺伝子増幅不良であった4名を除く99名(34%)と比較した。

C. 研究結果

(1) 大阪市における外国出生結核患者の発生動向

外国出生患者は、2007年の30名以降毎年30名余りで推移しており、2012年は35名であった。そのうち入国5年以内の者は、2007年22名(73%)から年々減少し2010年16名(48%)が最も少なく、その後増加し2012年20名(57%)へと推移していた。

性別については、日本出生者で男性の割合が多いのとは対照的に外国出生者では女性が多く約半数を占めており、2012年15名(43%)であった。年齢の中央値は、この期間はいずれも20代後半であった。中央値の推移をみると、2008年29.5歳をピークに年々若年化し、2011年は25.5歳、2012年は28歳であった。一方平均年齢は2009年

37.4 歳をピークに毎年 30 代であり、2012 年は 35.5 歳であった。

出身国を見ると、2007 年には中国と韓国が同数で 9 名 (30%)、次いでフィリピンの 4 名 (13%) であった。その後中国の割合が増え、韓国の割合が減少し、2012 年には中国が 18 名 (51%) を占め、韓国は 2 名 (6%) まで減少した。職業については、学生の割合は 2008 年 7 名 (23%) から年々増加し、2011 年には 14 名 (44%) を占めていた。学生のうち日本語学校に所属していた者の割合は、2007 年 3 名 (33%) から年々増加し、2012 年には 6 名 (55%) を占めた。多剤耐性結核 (MDR) 割合については、日本出生では 2007 年 14 名 (1.5%) から 2009 年 6 名 (0.7%) まで低下し、2011 年は 7 名 (1.0%) であった。一方外国出生では 2007、2008 年 0 名であったが、2009 年 3 名 (27.3%)、2010 年 2 名 (28.6%)、2011 年 1 名 (11.1%) と推移した。

(2) 日本語学校に在籍する外国出生者に対する結核健診

日本語学校 17 校に在籍する外国出生者 1927 名に健診を実施した。日本出生および出身国不明であった 9 名をのぞく 1918 名の平均年齢±標準偏差は 23.3±4.2 歳、14~49 歳であった。男性は 978 名 (51%) であり、男女とも 20 代が 75% を占めていた。出身国は、中国 873 名 (45.5%)、韓国 387 名 (20.2%)、台湾 254 名 (13.2%)、ベトナム 155 名 (8.1%) 等であり、本邦より結核罹患率の高い地域 (WHO report 2010) 出身の者は 1875 名 (97.8%) であった。来日年月日が明らかであった 1608 名について、入国から健診受診日までの平均日数は 195.3±214.4 日、中央値 134.0 日 (5~3877 日) であった。健診の結果、結核が疑われた者は 24 名 (1.3%) であった。精密検査の結果、最終的に活動性結核と診断された者は 10 名 (0.5%) であった。10 名のうち 6 名は大阪市において登録があり、年齢は 18~27 歳、男性 5 名、女性 1 名、出身国は中国 2 名、ネパール 2 名、台湾 1 名、ベトナム 1 名であった。ネパール出身の 2 名のみ症状を認め、喀痰塗抹陽性であった。1 名

は塗抹陰性培養陽性、他 3 名は塗抹培養陰性であった。

(3) 外国出生結核患者由来菌株の VNTR 解析

平均年齢は、日本出生群 34.9 歳、外国出生群 34.5 歳、男女比は、日本出生群 1.8、外国出生群 1.0 であり、いずれも有意差を認めなかった。JATA12-VNTR すべてが一致した場合をクラスター形成ありとすると、クラスター形成率は、日本出生群 49 名 (49%)、外国出生群 9 名 (41%) であり、有意差を認めなかった。29 歳以下と 30 歳以上に分けてクラスター形成率を検討したところ、29 歳以下では、日本出生群 16 名 (47%)、外国出生群 7 名 (58%) がクラスターを形成していた。一方 30 歳以上でクラスターを形成していたのは、日本出生群 33 名 (51%)、外国出生群 2 名 (20%) であった。

外国出生者と日本出生者とがクラスターを形成していたものは 4 グループ認められ、①中国出身者 2 名と日本出生者 2 名の計 4 名、②中国出身者 2 名と日本出生者 1 名の計 3 名、③ブラジル出身者 2 名と日本出生者 1 名の計 3 名、④中国出身者 1 名と日本出生者 1 名の計 2 名であった。そのうち③のブラジル出身者 1 名と日本出生者 1 名については、Hypervariable 4 領域を含む追加 12 領域も一致していたが、他の患者については追加領域の一致は認められなかった。またこれらすべての患者について、疫学的なつながりは認められなかった。

D. 考察

(1) 大阪市における外国出生結核患者の発生動向

全結核患者に占める外国出生結核患者の割合は年々増加しており、特に 20 代で外国人の占める割合が高かった。職業では学生、特に日本語学校在籍している者が増加してきており、外国人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への健診を強化することが重要である。

(2) 日本語学校に在籍する外国出生者に対する結核健診

日本語学校在籍の平均年齢 23.3 歳の外国出生者に健診を行ったところ、10 名 (0.5%) の結核患者を発見し、うち 2 名は塗抹陽性であった。日本語学校健診における患者発見率は大阪市の平成 23 年度定期・住民健診発見率 (5 名、0.08%) より有意に高く (χ^2 検定、 $p < 0.001$)、これらの対象に対して継続して健診を実施していくことが肝要である。

(3) 外国出生結核患者由来菌株の VNTR 解析
外国出生者と日本出生者では、JATA12-VNTR ではクラスター形成率に差はなかった。日本出生と外国出生でクラスターを形成していたのは 4 グループ 12 名であったが、Hypervariable を含む追加領域をみると 1 組を除きすべて異なっていた。今後は JATA12-VNTR で型別一致が見られた場合、追加領域を分析していく必要がある。

E. 結論

(1) 大阪市における外国出生結核患者の発生動向

全結核患者に占める外国出生結核患者の割合は年々増加しており、特に 20 代で外国人の占める割合が高かった。職業では学生、特に日本語学校在籍している者が増加してきており、外国人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への健診を強化することが重要である。

(2) 日本語学校に在籍する外国出生者に対する結核健診

日本語学校に在籍する外国出生者に健診を行ったところ、10 名 (0.5%) の結核患者を発見し、うち 2 名は塗抹陽性であった。これらの対象に対して継続して健診を実施していくことが肝要である。

(3) 外国出生結核患者由来菌株の VNTR 解析
日本出生と外国出生でクラスターを形成していたのは 4 グループあったが、Hypervariable を含む追加領域をみると 1 組を除きすべて異なっており、疫学的なつながりは認められなかった。

難治性結核の分子疫学解析と 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。今年度の主な成果としては、タイ国における菌体側の解析から英文論文が出版され[*Microbiol Immunol* 2013 ;57(1):21-9]、難治性結核で北京株は 66.7%と全国平均の 20.8%に比して高い事などを報告した。更に、結核菌培養 1,333 例と数を増やし、より詳細な解析法にて菌体の解析を実施した結果、北京株(Beijing lineages)が 595 例 (44.6%)、East-African-Indian (EAI) 株が 531 例(39.8%)、Euro-American 株が 187 例(14.0%)、Central-Asian (CAS)株が 11 例 (0.83%)、その他 9 株(0.68%)であった。臨床情報との相関で、北京株がより若年者に多く、耐性菌症例など難治性結核に多いなど上記の論文結果をより多くの数で確認・定量する結果が得られている。

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する。

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、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いるネットワークを活用する。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する。

B. 研究方法

結核の感染・発病と治療転帰のモデルに基づき、難治性の結核患者(再発例、治療失敗例、慢性排菌例等)の要因に関して研究を継続し

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関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関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・結核研究所とタイ保健省の共同プロジェクトが設立母体となり、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。複十字病院は数多くの多剤耐性結核症例が紹介されるので、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できる。

(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に 2012 年 12 月 21 日に再度承認を得た。

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で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 等を結び、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をタイで進めて来た成果論文が一つ受諾された(Sukkasem S, et al. *Microbiology and Immunology* 2013 Jan;57(1):21-9. doi: 10.1111/1348-0421.12000.)。図 1 に示す様に、その主な内容は、再治療の為に結核菌培養が得られた 42 人について検討したところ、40 人は同一の RFLP パターンであったが、2 人は異なる RFLP パターンがあり外因性再感染が疑われた。初回では多剤耐性が 12.5%であったのが、2 回目では 22.5%と有意に高かった。これらの難治性結核で北京株は 66.7%と全国平均の 20.8%に比して高かった。

更に、結核菌培養 1,333 例と数を増やし RFLP より詳細な解析法にて菌体の解析を実施している。図 2 に示す様な国際的に結核菌の lineages 分類法として標準化された The large sequence polymorphism (LSP) と regions of deletions (RD) を活用した LSP/RD 解析法による菌の分類では北京株(Beijing lineages)が 595 例(44.6%)、East-African-Indian (EAI) 株が 531 例(39.8%)、Euro-American 株が 187 例(14.0%)、Central-Asian (CAS)株が 11 例(0.83%)、その他 9 株(0.68%)であった。非北京・非 EAI 株は、CAS 種に対して RD750 のタイピング、Euro-American 種に対して pks15/1 解析をして分類している。

Spoligotyping (polymorphisms of the direct repeat (DR) region) による 1,123 株の菌体分類では、北京株が 548 例(48.8%)、EAI 株が 406 例(36.2%)、Euro-American 株が 157 例(14.0%)、CAS 株が 11 例(0.98%)、その他 1 株(0.09%)で、LSP/RD 法と関連していた。

菌の分類と臨床情報との相関の検討では、前述の RFLP での研究と同様に、年齢と共に薬剤耐性が相関を示した。45 歳で区別した場合、若年者での北京株は 51.0%(353/692)と年配

図1 難治性結核の分子疫学解析 - タイ(1)

●難治性結核の分子疫学解析をタイで進めて来た成果論文が一つ受託された。(Sukkasem S, et al. *Microbiol Immunol* 2013 Jan;57(1):21-29)

●再治療の為に結核菌培養が得られた42人について検討したところ、40人は同一のRFLPパターンであったが、2人は異なるRFLPパターンがあり外因性再感染が疑われた。

●初回で多剤耐性が12.5%であったのが、2回目で22.5%と有意に高。

●難治性結核で北京株は66.7%と全国平均の20.8%に比して高かった。

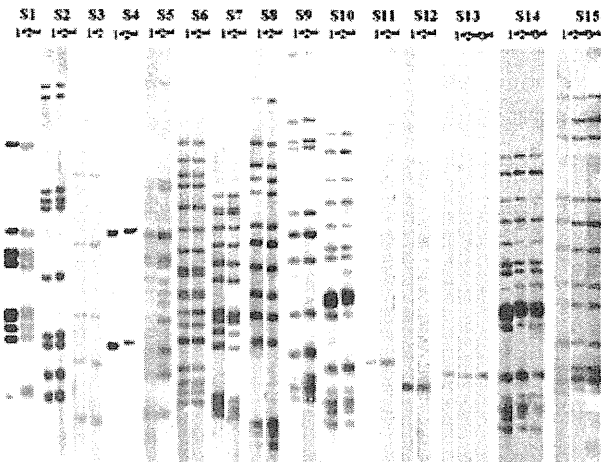
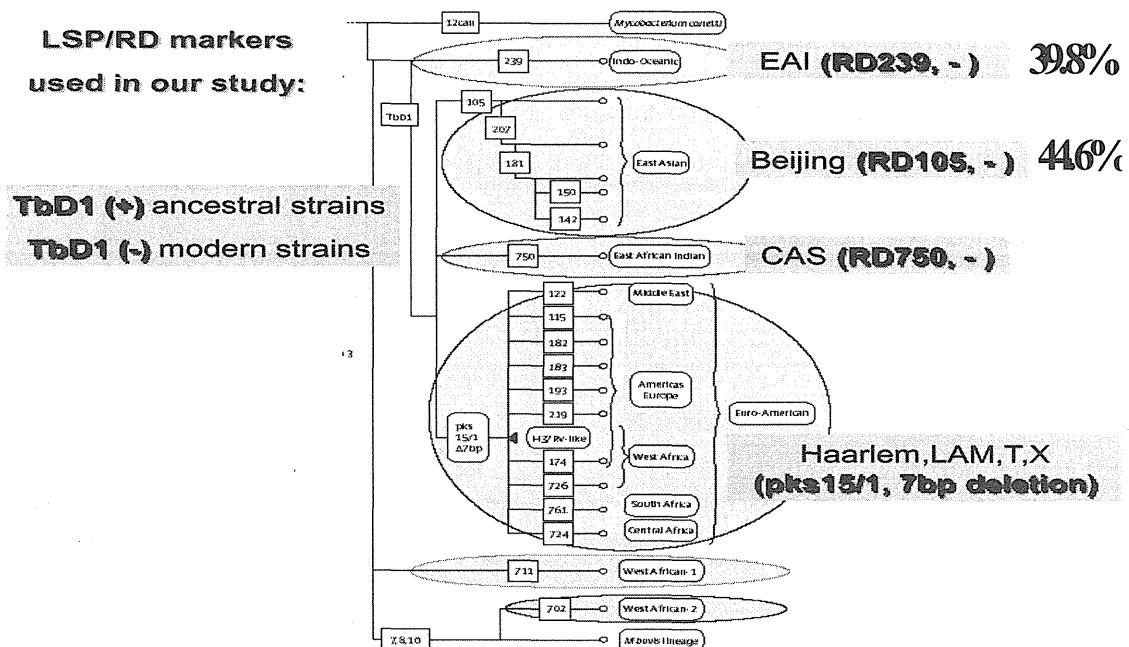


図2 難治性結核の分子疫学解析 - タイ(2)

● 難治性結核250例を含む1,333例をマヒドン大プラシット研究室に送付、現在臨床データを活用した解析の継続。



者での 37.8%(242/641)とくらべオッズ比 1.72(95%信頼区間 1.38-2.14, $p < 0.0001$)と有意に高かった。また、多剤耐性菌の主である RFP 耐性菌での北京株の割合は 56.5%(35/62)と RFP 感受性菌での割合の 44.0% (519/1180) とくらべオッズ比 1.65 (95%信頼区間 0.99-2.76) と高かった。体重、結核病変の部位 (肺外病変の有無等)、胸部レントゲン所見 (空洞の有無、広がり)、喀痰塗抹検査での菌量は、菌の分類と相関はなかった。

日本では、複十字病院の結核登録を活用した検討を継続している。2007 年 1 月 1 日より 2011 年 12 月末日までに登録された結核患者 1,958 名において、外国と関連がある結核患者は 5.7%の 111 名で、そのうち多剤耐性結核患者は 29 名(26.1%)であった。これは、外国と関連のない結核患者 1,847 名での、多剤耐性結核患者 67 名(3.7%)と比べて、オッズ比 5.89(95%信頼区間 3.70-9.37)と有意に高かった。

HIV 合併結核研究としては、タイにおける HIV 感染者コホートの研究での保存血清を活用した潜在性結核感染診断法の検討を目指したが、WHO より結核血清診断の限界が指摘された影響にて、倫理委員会より HIV 陰性結核患者にて十分な結果が得られるか、細胞性免疫を活用した診断法を考える様に示唆された。

D. 考察

複十字病院での多剤耐性結核患者で外国との関連が強くあり、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伝播していると考えられる。タイ国を含めて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の症例数が多数必要であり、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。

タイでの大規模でより詳細な菌解析はデータがでた直後であるが、本年度に論文報告し

た古典的な RFLP 解析による少数の解析による北京型菌株がより難治性に関与するという仮説を検証する結果が得られている。多剤耐性に対しての検討や、多変量解析を使用している。多剤耐性に対しての検討や、多変量解析を使用している。多剤耐性に対しての検討や、多変量解析を使用している。多剤耐性に対しての検討や、多変量解析を使用している。

日本の複十字病院での検討は、2012 年末までのデータを入れて他の交絡因子を補正した疫学解析を論文化する。2012 年度は 3 人のフィリピン人等の外国籍人の他にインドネシアに長期在住していた 66 歳日本人男性を経験しており、海外渡航歴の聴取が重要と考えられる。

複十字病院では 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きた。今回、倫理委員会の承認を得て、検査残余検体を活用した菌と人の検体バンクによる結核研究を継続している。菌体の分子疫学解析に先立つ疫学因子解析の結果を報告する。タイ国も同様に菌と人検体を臨床データと共に長期に保存しており、並行した菌体バンクを活用して伝播の検討や比較検討などの相乗効果が期待される。

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み確認後、HIV 感染者に対し推奨している。複十字病院では、結核症の診断の一部で積極的な結核診断法の活用をしており、精度管理について研究をしている。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き、細胞性免疫を活用した診断法の検討を進めたい。

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sukkasem S, Yanai H, Mahasirimongkol S, Yamada N, Rienthong D, Palittapongarnpim P, Khusmith S. Drug resistance and IS6110-RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* from recurrent tuberculosis patients in northern Thailand. *Microbiology and Immunology* 2013 Jan;57(1):21-29. doi: 10.1111/1348-0421.12000.

2. 学会発表

1. 野内英樹、出井禎 菌と人のコホート検体バンクによる結核の発症と難治化に関する要因研究(第3報) 第59回日本臨床検査医学会学術集会(一般口頭演題、遺伝子、感染症 演題番号 O-112)、京都、2012年11月30日
2. 野内英樹、吉山崇、倉島篤行、出井禎、水野和重、石井加津恵、青野昭男、奥村昌夫、佐々木結花、尾形英雄、蒔田泰成、徳永勝士、工藤翔二 薬理遺伝学を含む難治性要因研究の基盤作成を目指した結核患者コホート研究 第57回日本人類遺伝学会(一般演題 薬理遺伝学 P-18)、2012年10月25日、京王プラザホテル、東京
3. 野内英樹、水野和重、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)、2012年5月11日、広島県広島市広島国際会議場

4. 野内英樹、関谷幸江、窪田素子、樋口一恵、吉山崇、尾形英雄、工藤翔二、原田登之 クォンティフェロン TB 検査(QFT-2G および 3G)における陰性コントロール値について NPO 法人結核感染診断研究会・第1回総会・研究会(一般口頭演題 演題番号 5)、2012年5月9日、広島県広島市広島国際会議場

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