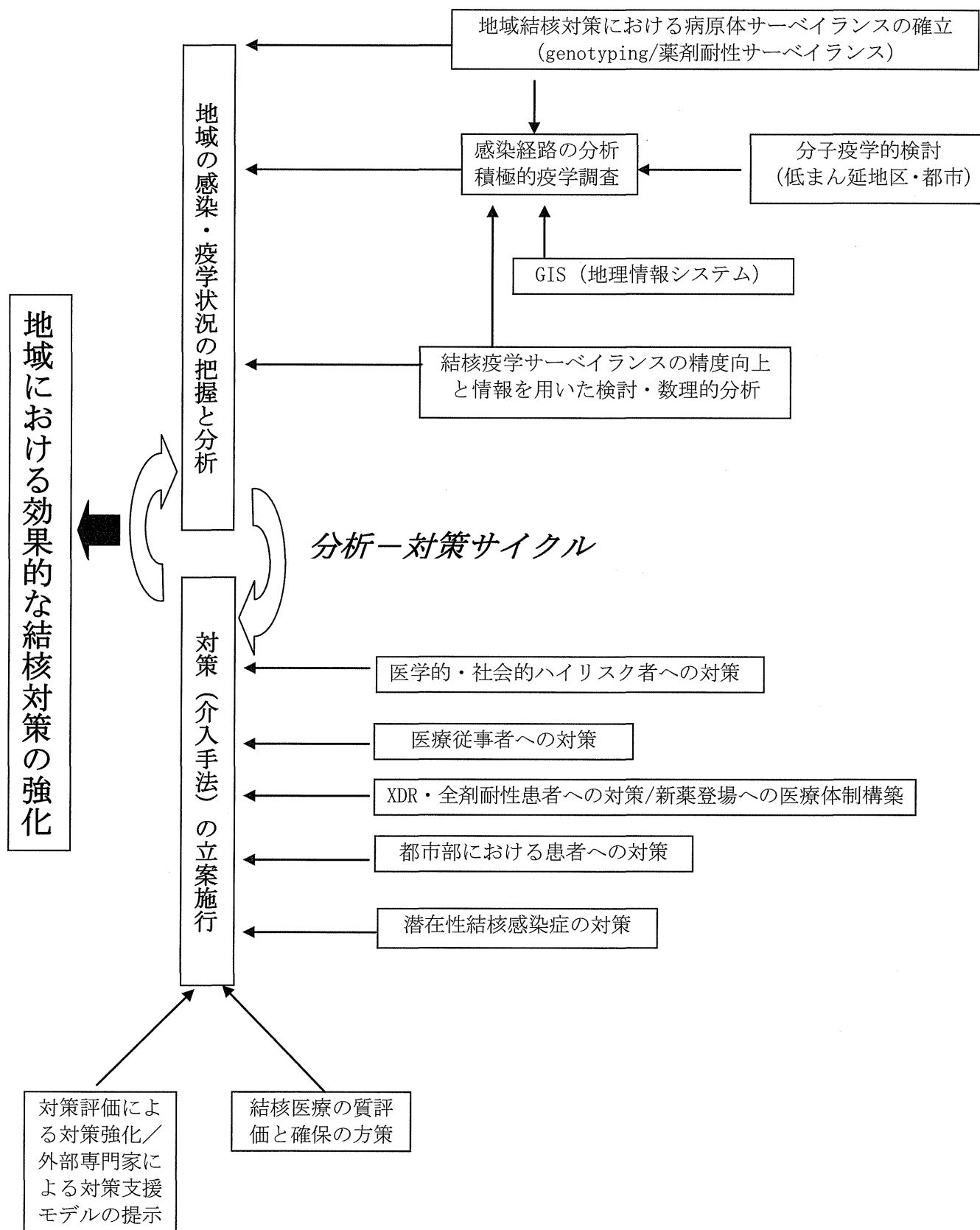


Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果) の概要図等



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- ・結核予防会結核研究所（1967-現在）
- ・東京大学医学部公衆衛生学教室（非常勤講師：1986—2007）
- ・London School of Hygiene and Tropical Medicine (1974-76)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・岩崎龍郎（故人：元結核予防会結核研究所所長）、島尾忠男（結核予防会結核研究所名誉所長、現エイズ予防財団会長）、青木正和（故人；元結核予防会結核研究所所長・同会会長）、森亨（結核予防会結核研究所名誉所長）
- ・J.N.Morris (LSHTM、ロンドン大教授 1974-76), Ian Sutherland (BMRC 医学統計ユニット長 1974-76)
- ・Kenneth Casstro (米 CDC 結核制圧課長)
- ・Lee Reichman (米ニュージャージー大教授, 国家結核センター長)
- ・Martin Schweiger (英 HPA Leeds 地区感染症専門官, 2000～現在)
- ・Donald Enarson (IUATLD 研究部長 1990～現在)
- ・Akramul Islam (バングラデシュ BRAC 結核対策保健部長、1984～現在)
- ・Jacob Kumaresan (元 WHOHQ 結核部、WHO 神戸センター長 2000 年～2011)
- ・小野崎郁史 (WHO, HQ StopTB 部医官 2007～現在)
- ・Jintana Ngamvithayapong-Yanai (保健人類学者 1990～現在)
- ・河津里沙 (保健社会学者 2007 年～現在)

・主な研究課題

- ・結核病学（結核の疫学及び対策）
- ・国際保健学（住民参加と地域 DOTS）

・これまでの研究実績

- 1) *Kawatsu L., Sato N., Ngamvithayapong-Yanai J., Ishikawa N. Leaving the street and reconstructing lives: impact of DOTS in empowering homeless people in Tokyo, Japan, Int J Tuberc Lung Disease.* (投稿中)
- 2) 齊藤礼子、他、石川信克. ホームレス “青空 DOTS” の意義 ～治療困難事例への路上における DOTS の経験～. *結核*. (投稿中)
- 3) *Kawatsu L., Yanai J., Uchimura K., Ito K., Yoshimatsu S., Ohkado A., Koe N., Ishikawa N.: Identifying populations at risk for tuberculosis, policy and research gaps for care and control in Japan. IJTL 2012; 16 (12) suppl 1: S196.* (43 回国際結核肺健康学会発表, Kuala Lumpur)
- 4) 石川信克. 低まん延、さらに結核制圧を目指して(日本結核病学会合同シンポジウム「低蔓延国を目指して」)*結核*. 2011;86:907-910.
- 5) 加藤誠也、伊藤邦彦、高鳥毛敏雄、大角晃弘、田中慶司、石川信克. 低まん延状況下の結核医療体制.*結核*. 2012;87:577-584.
- 6) 石川信克、長山直弘、他. 結核から見た日本-結核問題、結核対策から日本の社会、保健医療のあり方を考える-(結核病学会シンポジウム). *結核*. 2011;87:367-381.
- 7) *Jacob Kumaresan, Amit Prasad, Ala Alwan, Nobukatsu Ishikawa. Promoting Health Equity in Cities Through Evidence-Based Action. Journal of Urban Health. 2010;87:727-732.*
- 8) 石川信克. 現代の学校保健 2011 健康診断と健康相談 結核検診の現状と課題 学校検診は簡易化の方向. *小児科臨床* 2011;64(7) : 1393-1397.
- 9) RIT/JATA (N.Ishikawa). International Joint Review Japan's National Tuberculosis Program 2011. January 16-21, 2011
- 10) R Zachariah, K Tayler-Smith, J Ngamvithayapong-Yanai, M Ota, K Murakami, A Ohkado, N Yamada, W Van Den Boogaard, B Draguez, N Ishikawa, AD Harries. The published research paper: is it an important indicator of successful operational research at programme level? *Tropical Medicine and International Health*. 2010;15:1274-1277.
- 11) Ohkado A, Pevzner E, Sugiyama T, Murakami K, Yamada N, Cavanaugh S, Ishikawa N, Harries AD. Evaluation of an international training course to build programmatic capacity for tuberculosis control. *Int J Tuberc and Lung Dis*. 2010;14:371-373.
- 12) 石川信克 : 社会的弱者の結核一人間の安全保障の視点から *結核*. 2009;84:545-550,
- 13) 石川信克 : 世界の結核の現状と日本の役割. *日本胸部臨床* 2009 ; 68:389-394,

- 14) Rony Zachariah, Anthony D Harries, Nobukatsu Ishikawa, et al.: Operational Research in Low-income Countries: What, Why, and How? : Lancet. 2009; 9:711-717.
- 15) 石川信克:わが国の結核対策の現状と課題 〈3〉『世界、日本の結核の疫学と課題』: 日本公衆衛生雑誌 55(11) : 791-794, 2008
- 16) Ngamvithayapong-Yanai J., Ishikawa N.: The role of social science research in reducing the burden of tuberculosis in high HIV prevalence settings: Tropical Medicine and Health 34(1), 7-13, 2006.
- 17) 石川信克 : 公衆衛生の及びにくい人々の結核対策 : 公衆衛生 70(2):96-100, 2006
- 18) Ohkado A., Williams G., Ishikawa N. et al.: The management for tuberculosis control in Greater London in comparison with that in Osaka City:lessons for improvement of TB control Management in Osaka City urban setting. Health Policy 73, 104-123,2005
- 19) 石川信克 : 世界の結核問題にいかに関わるべきか—国際協力の課題と実践— : 結核 80(2):89-94, 2005
- 20) Islam M.A. : Wakai S., Ishikawa N., et al.: Cost-effectiveness of community health workers in tuberculosis control in Bangladesh: Bull. World. Health Org.80 : 445-450, 2002
- 21) Ishikawa N. : Ethics of tropical medicine: people-centered health promotion, reflections from 20 years experiences of medical cooperation in Bangladesh”, Jpn. J.Trop. Med. Hyg., 2000, Vol. 28, No.3 (第40回日本熱帯医学学会会長講演: 住民主体の健康づくり: 熱帯医学の知のモラル—バングラデシュ医療協力20年の経験より—)
- 22) Islam M.A., Nakamura Y., Wonghkomthong S., Ishikawa N.: Involvement of community health workers in tuberculosis control in Bangladesh. Jpn.J.Trop. Med. Hyg. 27(2) : 167-173,1999
- 23) 石川信克 : 日本の結核対策に学ぶもの : 公衆衛生 63(3) : 170-174, 1999
- 24) 石川信克 : 外国人結核の背景と対策 : 結核 70(12) : 691-703, 1995
- 25) 石川信克 : 移住と結核 : 医学のあゆみ 123(10) : 905-914, 1982

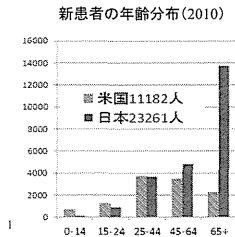
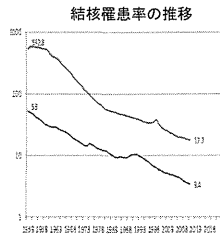
主な著書 (共著)

- 1) (監修) : 世界の結核と日本—国際研修50周年を記念して 結核予防会 2012
- 2) (監修) : 感染症法に基づく接触者健診の手引き(改訂第4版)、結核予防会 2010
- 3) (翻訳) : 保健と医療の人類学 調査研究の手引き (A. ハルドン他著) 世界思想社, 2004.10
- 4) 国際保健の現代的課題. : 「国際保健医療学 (日本国際保健医療学会編) 第2版」, 杏林書院 2005.3
- 5) グローバルな視点から見た結核対策・国際協力. 「結核 (光山正雄編)」, 医薬ジャーナル, 2001.2
- 6) 参加型アクションリサーチを用いた結核対策システムの開発 : 「小規模社会開発評価 (アーユス NGO プロジェクト評価法研究会編)」. pp122-131, 国際開発ジャーナル, 1995
- 7) "Go to the People": 地球規模で考える健康と環境—国際保健への道 (土井陸雄編), 恒星社厚生閣, 1993

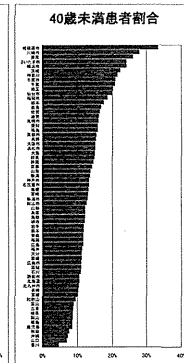
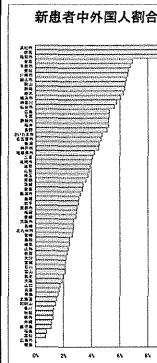
地域における効果的な結核対策の強化に関する研究

研究代表者 石川信克 結核予防会結核研究所

<背景>



背景(続) その他の結核疫学状況



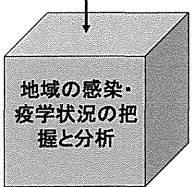
- ・低蔓延化に漸進
- ・特定リスク群への集中
高齢者
社会的経済的弱者
医学的高リスク者
- ・地域による疫学状況の差

↓

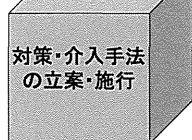
各自治体が各々の罹患状況に合わせて結核対策を立案することが重要

研究全体の概要

病原体サーベイランスの確立
疫学的サーベイランス精度向上・詳細分析



分析-対策
サイクル



各地域・自治体の結核対策に寄与する対策研究

ハイリスク群での患者発見
集団感染・院内感染対策
MXDR患者新薬治療体制
都市部結核対策
潜在性結核感染の促進
対策評価
医療の質確保

主な研究成果

I. サーベイランス分野

- ① 病原体サーベイランスの確立(御手洗)
 - ・病原体サーベイランス(genotyping)体制構築と実行
 - ・病原体サーベイランス(薬剤耐性)での精度管理
- ② 大都市圏における分子疫学の有効性(貞柄)
 - ・東京都における薬剤耐性結核菌と遺伝子型分布
 - ・VNTR (genotyping)データベース構築研究
 - ・VNTR精度管理に関する研究
 - ・T-Spot TBIに関する検討
- ③ 低蔓延地域下での感染動向に関する研究(阿彦)
 - ・低蔓延下でのgenotypingの有効性
 - ・病原体サーベイランスを視野にいれた接触者健診ガイドライン改訂
- ④ 結核対策における結核菌遺伝子型情報とGIS(大角)
 - ・地域結核分子疫学調査にVNTR分析を用いることの結核対策改善における有用性についての検討
- ⑤ 疫学サーベイランス研究(内村)
 - ・結核菌の社会的経済的決定因子
 - ・結核サーベイランスの精度の検討

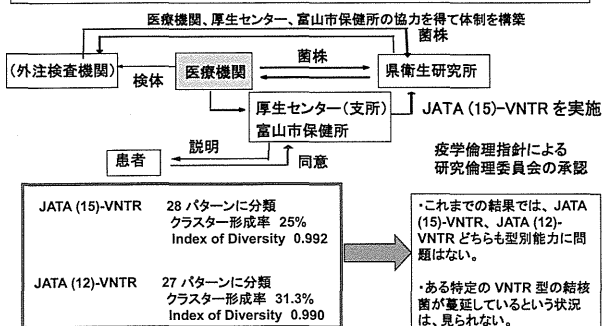
II 介入手法研究分野

- ① ハイリスク者対策(石川)

- ・糖尿病、刑事施設収容者、生活困窮者での結核対策研究

- ② 院内感染対策(岡田)
 - ・感染対策に関する全国調査
- ③ MXDR患者への新薬使用体制に関する研究(吉山)
 - ・慢性排菌者全国調査
- ④ 大都市圏における患者管理手法に関する研究(松本)
 - ・ホームレス集団での重症化因子治療成績
- ⑤ 結核対策としてのLTBI研究(加藤)
 - ・疫学モデル研究
 - ・潜在性結核感染治療ガイドライン作成
 - ・LTBI増加要因全国調査
- ⑥ 指標の導入による結核対策評価と強化(下内)
 - ・指標による結核対策強化の研究とガイドライン作成
 - ・外部専門家導入による対策強化の検討
- ⑦ 医療の質と経持(伊藤)
 - ・現状に即した医療の質指標の作成
 - ・抗結核薬薬剤投与量の現状調査
- ⑧ LTBI管理に関する研究
 - ・教育用画像データベース構築

I. サーベイランス分野/病原体サーベイランス 地域における病原体サーベイランス体制構築の試行 (富山県全県の分子疫学調査) 潜在的な集団感染の探知、感染経路の解明



中間総括(N=32)

I. サーベイランス分野/病原体サーベイランス 低蔓延下での結核菌分子疫学調査の有用性(山形県) VNTR分析と保健所実地調査による各クラスター内患者間の関連性の分析が可能

クラスター No	患者 No	性別	年齢	住所	疫学的関係性			
					関連あり	関連の可能性がある	不明	
8	C25	2009	M	63	B市	●	●	●
	D20	2010	F	93	J市	●	●	●
9	C25	2009	M	50	K市	●	●	●
	D24	2010	M	60	C市	●	●	●
10	C24	2009	F	81	E市	●	●	●
	D28	2010	F	93	I市	●	●	●
11	C20	2009	F	82	M市	●	●	●
	D15	2011	F	85	I市	●	●	●
13	D20	2010	M	77	C市	●	●	●
	D28	2010	M	77	N市	●	●	●
14	D20	2010	M	77	C市	●	●	●
	D24	2010	M	85	C市	●	●	●
15	D20	2010	F	75	A市	●	●	●
	D24	2010	F	61	C市	●	●	●
16	D20	2010	M	79	O市	●	●	●
	E21	2011	M	85	H市	●	●	●
17	E20	2011	M	86	E市	●	●	●
	E23	2011	F	86	B市	●	●	●
18	E20	2011	F	82	M市	●	●	●
	E23	2011	F	82	M市	●	●	●

※ 24種類のVNTRの中で、23種類一致し患者間でほぼ一致するパターン。

・実地疫学調査のみでは見逃されていた患者間の関連性や感染経路が、VNTR分析を契機として察知された事例が複数

・高齢者間での(外来性)再感染発病にも確認

・あるクラスター内の患者は全員、県内居住者であり、その半数は同一パチンコ店(発端患者も利用)の利用歴

I. サーベイランス分野/疫学的サーベイランス精度向上 結核死亡からの推定罹患率とサーベイランス登録率の比較 ／精度(届出率)の検討

年齢	届出からの推定罹患率	比	サーベイランス登録率	比	届出率/推定罹患率
1999	50.3	1.00	38.2	1.00	0.76
2004	31.4	0.62	23.3	0.63	0.74
2008	38.0	0.75	19.4	0.51	0.67

年齢	届出からの推定罹患率	比	サーベイランス登録率	比	届出率/推定罹患率
1999	42.1	1.00	27.3	1.00	0.65
2004	21.4	0.51	17.1	0.63	0.59
2008	13.6	0.32	13.1	0.48	0.56

年齢	届出からの推定罹患率	比	サーベイランス登録率	比	届出率/推定罹患率
1999	62.3	1.00	55.7	1.00	0.89
2004	45.5	0.59	29.1	0.52	0.64
2008	31.3	0.35	21.7	0.39	0.59

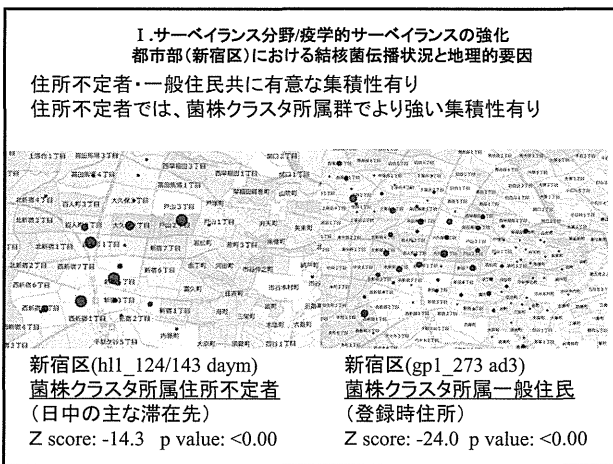
年齢	届出からの推定罹患率	比	サーベイランス登録率	比	届出率/推定罹患率
1999	173.1	1.00	102.2	1.00	0.59
2004	89.3	0.52	59.1	0.58	0.66
2008	48.8	0.28	43.6	0.43	0.89

一定の水準で届出がなされていない結核患者が存在しているであろう

I. サーベイランス分野/疫学的サーベイランスを用いた解析 結核リスクと経済社会的要因との関連の検証 生活困窮者における結核の予後

Home/Joblessness Status and Social Support	Total	Death (%)
1. Homeless received welfare before TB Diagnosis	184	10.3
2. Homeless applied welfare at the time of TB diagnosis	101	16.8
3. Persons received welfare at the time of TB diagnosis (not homeless)	625	14.6
4. Persons applied welfare at the time of TB diagnosis (not homeless)	278	16.2
5. Jobless people without welfare (not received and not applied welfare)	1619	10.3
6. Other (reference group)	7545	2.7

生活困窮者における死亡率の高さ
社会的経済的支援の重要性



II. 介入手法研究分野/結核発病の主なリスク要因 (世界と日本)

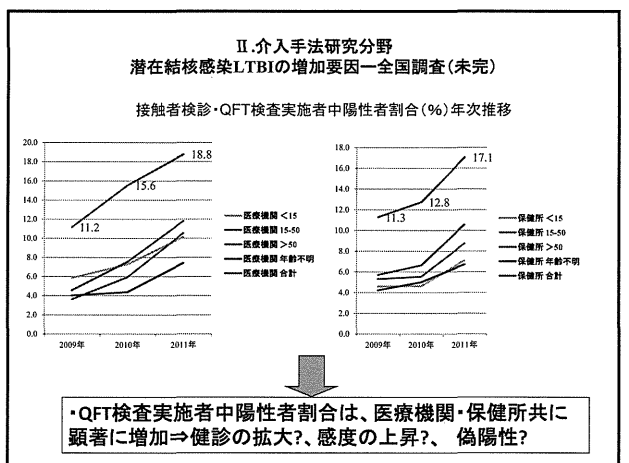
リスクグループ	相対危険度(世界)	相対危険度(日本)	人口香与	本研究
HIV/AIDS	20-37倍	50-110倍	△	△
糖尿病	3倍	(6倍)	◎	○
関節リウマチ	2倍	2-9倍	○	△
胃切除	1.3-1.4倍	2-5倍	○	×
透析	8-25倍	10-25倍	○	△
低栄養	3倍	不明	△	△
喫煙	2倍	不明	○	△
アルコール(過度)	3倍	不明	○	△
高齢者		6倍	◎	△
生活困窮者		不明	△	○
高蔓延国移住者	5-7倍	3倍+	△	○
患者接触者	6倍	不明	○	○
矯正施設被收容者		(7+倍)	△	◎
医療従事者(看護)		3-4倍	○	△

II. 介入手法研究分野 ホームレス集団における重症化因子

胸部X線上加り3(重症化の指標として使用)と関連する要因/ロジスティック回帰分析

変数	オッズ比	95%信頼区間	P value
年齢			
60歳未満	1.0	—	
60歳以上	1.1	0.51-2.4	0.79
糖尿病			
なし	1.0	—	
あり	0.71	0.21-2.4	0.58
1年以内のあいりん健診受診			
あり	1.0	—	
なし	6.1	2.0-18.4	<0.01
症状			
なし	1.0	—	
あり	4.9	1.6-15.0	<0.01

ホームレス検診が結核患者の早期発見に寄与している



Ⅱ.介入手法研究分野
LTBI管理状況—LTBI治療終了後発病と発病時期

2009年LTBI治療対象者コホート(4037人):2年目までの発病率はLTBIコホート中全結核で0.59%、菌陽性肺結核で0.20% 塗抹陽性患者治療後の再発率の1/10

表. 治療期間別の治療終了から再登録まで期間(登録中再登録者)

病型	治療終了～再登録まで			総計	
	D≤180	180<D≤360	360<D≤540		540<D≤720
肺塗抹陽性		1	2	1	4
肺他菌陽性	1		1	1	3
肺菌陰性		3	1		4
他リンパ腺菌陰性			1	1	2
肺門リンパ腺菌陰性			1		1
総計	1	4	6	3	14

LTBI治療,治療終了後管理健診のあり方を検討する必要性

ガイドライン等成果と3年目の課題

1. 接触者健診ガイドライン改訂5版(作成中)
2. 潜在性結核感染症治療指針(作成中)
3. 滋賀県庁滋賀県感染症(結核)マニュアル・外国人対策編(作成協力)
4. 堺市保健所. 堺市結核院内感染対策の手引き(作成協力)
5. 刑務所における結核対策に関する手引き(作成中)

<課題>

- 3年間の研究の仕上げと研究成果のまとめと発表
- 各地域・自治体・組織に有効な総合的ガイドライン
 - > 各県別の患者発生予測方法などを含む

平成24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：海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究

課題番号：H23-新興-一般-002

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：岡田全司

所属研究機関：独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

所属部局：臨床研究センター

職名：臨床研究センター長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 26,898,000円 2年目 24,987,000円

I. 研究の意義

- (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。新結核治療剤必要。
- (2) 外国人結核の特定の結核菌株蔓延示唆。分子疫学調査が重要。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。人への感染伝播分析。
- (4) 多剤耐性結核の迅速診断法、迅速隔離法の確立・普及。
- (5) 多剤耐性結核に対する新しい結核治療剤の開発。アジアの多剤耐性結核、XDR-TB制御成果。
- (6) 外国人結核が多いアジアとの多剤耐性結核分子疫学研究。結核対策・治療の情報収集。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 日本全国：2012年全国保健所528、結核病床を有する病院262、合計790施設に2009年～2011年の調査票(外国人結核)を送り、68%の回答。2121例(重複なし)を解析した(岡田)。外国人結核は年々増加。20代が48%。国籍は中国、フィリピン、韓国の順。インドネシア、ネパールが増加。東京都、愛知県、千葉県が増加。学生22.4%と著増。多剤耐性結核は2.4%で高頻度。HIV合併結核1.4%。〔さらに2009年(2006年～2008年)外国人結核調査票と比較解析：前回の調査結果の対策を厚生行政に反映、改善された結果〕：①日本語学校健診4.2%と増加改善。学生が多いという前回調査結果より、保健所が日本語学校健診を増やす対応(大阪市等)。②通訳(言語障壁への対応)を増加(行政サービス14.5%)。③帰国者の低下。④治療中断・脱落者低下。〔問題点〕：言葉の問題、経済的問題、法的問題、生活習慣の違い。(結核2011,2012, U W Conf 2012)
- (2) 東京病院(豊田恵美子・岡田)では外国人結核患者50例解析。有空洞40%。HIV合併結核4%と高率。多剤耐性結核2%。
- (3) 神戸市の外国人結核(藤山理世・岡田)20名/年。中国多い。学生36%。日本語学校の健診必要。
- (4) 中国からの日本移民にスーパー・スプレッター(S・S)多剤耐性結核(MDR-TB)。
- (5) 新多剤耐性結核治療剤：①カプラザマイシンは超薬剤耐性結核(XDR-TB)治療効果。下記治療剤と相乗的治療効果。Granulysinの新治療剤発見。②多剤耐性結核治療剤を初めて開発(2011,2012)。INHと相乗的治療効果。皮内投与が最適。前臨床試験データ取得(中島、岡田)。
- (6) 外国人結核の多い中国・韓国・フィリピン・タイ・ベトナムの結核対策や治療システムの情報収集を中国 Heping、韓国 Cho、タイ Srisin 博士等と確立した結核ネットワークで開始。

・研究分担者(小林信之) ①国際医療研究セの外国人結核6年間189名。治療成績は改善し脱落者は減少。RFP耐性、MDR-TB(新宿区38%)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29%はクラスターI(中国、韓国籍多)を、6%はクラスターIIを形成していた。③東京在住外国人結核の91菌株のDNA解読を目的に、患者分離結核菌のゲノムDNA抽出を完了。

・研究分担者(下内昭) ①大阪市における外国人結核毎年約30名。MDR-TB・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システム重要。②若年学生が多く(35%。このうち日本語学校生50%)、学生の健診を強化する必要。

・研究分担者(加藤誠也) ①IS6110遺伝子と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、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。②全ゲノム比較で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アジア各国で共通・簡易・迅速に行える遺伝子解析方法を東アジア各国と共同で開発した。東アジア地域内で広まっている結核菌遺伝子型の解析をSNP法遺伝型解析(大分類)+VNTR法型別(細分類)で実施中。共通に使用するSNP部位23箇所を決定。より簡便なリアルタイムPCR系を作り各国に提供。非北京型、北京型(蔓延型)、(祖先型)の3分類できる19箇所の合成プローブ設計に成功。

・研究分担者(永井英明) HIV合併結核症例の解析。2007~2010年の4年間で結核16,804例。HIV合併結核68例(0.4%)。このうち多剤耐性結核3例(4.4%)。すべて男性、国籍は中国1例、日本2例で、CD4は100/uI以下と低値。肺結核2例、粟粒結核1例。HIV合併多剤耐性結核は治療に難渋する事を明らかにした。

・研究分担者(藤田明) ①全国のHIV合併の結核患者と多剤耐性結核を調査した。全国531保健所、248結核病院(国立病院機構を除く)、230HIV診療拠点病院(国立病院機構を除く)を対象。

・研究分担者(服部俊夫) ①中国ハルピンの多剤耐性結核3年間調査。VNTR解析で4サブグループと10個のクラスター形成。北京型結核菌の特異的変異遺伝子で診断解析中。(J. Clin. Mic. 2011) ②中国東北部:治療歴なしで薬剤耐性あり58.4%。多剤耐性結核で治療歴あり60.3%と高率。③フィリピン及びタイ:潜在性結核のTBGL診断はQFTと相関し有用(Int. J. TLD., Cl. D. I., 2012)。

・研究分担者(櫻田紳策) ①ベトナム・タイにおける再発結核患者では血清granulysin値低下を明らかにした(Micro. Imm. 2011)。②HIV感染は、ビタミンDのMφ活性化を阻害し易結核感染(タイ)。

・研究分担者(慶長直人) ①ホーチミン市58名の多剤耐性結核患者解析で、INH代謝関連遺伝子*NAT2*は代謝遅延型遺伝子が少い。②自然免疫関連遺伝子*MBL2*は変異型Bアレル、Xアレルを持つ変異型が、ベトナムの多剤耐性結核では高い。(MBLの血中濃度が、変異型では低値)

・研究分担者(野内英樹) ①タイでのHIV合併結核493名中活動性結核は15.6%。②初回MDR-TB12.5%が、2回目22.5%と著増。これらの結核で北京型66.7%と(タイ平均20.8%)高率。③複十字病院の結核1958名中外国人結核患者5.7%で、そのうち多剤耐性結核患者26.1%と極めて高率。

・研究分担者(青木孝弘) ①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。男性91%、24%は外国籍。12%に抗結核剤に耐性。多剤耐性2%。②HIV合併結核患者におけるQFT-3G診断法は有用(特異度は高い): HIV149例中QFT-3G陽性7例(4.7%)。陽性全例結核。

・研究分担者(竹田潔) ①SLPIは結核治療効果。Granulysin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高感受性を発見。

・研究分担者(鈴木克洋) 多剤耐性結核迅速発見法(*rpoB*変異)を用い、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構築(鈴木、露口、岡田)。この方法を6施設に普及。(結核2012)

IV. 平成25年度の課題

- (1) 外国人結核に対する手引書(対策マニュアル)作成。
- (2) 外国人結核が多いアジアの国(中国、フィリピン、韓国、タイ、ベトナム)の結核対策や治療システムの情報収集と国際的な治療連携システム(ネットワーク)構築。
- (3) 外国人結核由来株を全国より広く集め、分子疫学(全ゲノム解読)解析。
- (4) SNP分析でアジア各国、地域で分離された約200株の結核菌解析を行う。さらに細区分できるVNTR(10 loci)システムを構築。簡易ラインプローブ・アッセイ系構築。
- (5) 本邦のHIV合併結核患者の診療ガイドライン作成。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 外国人由来の特定結核菌株が蔓延。輸入感染症蔓延対策により厚生行政に貢献。
- (2) 東アジア諸国の結核菌の遺伝的背景が異なり、結核菌が由来した国の同定を可能とした。各国結核菌の SNP 解析系統情報と VNTR 解析を総合したデータベース構築による行政施策への貢献。
- (3) 外国人結核手引書を保健所・病院（特に東京・愛知・大阪）に配布し行政に貢献。
- (4) 外国人結核調査票の解析結果を今回も保健所に送付し、日本語学校健診普及等厚生行政に貢献。
- (5) HIV 合併結核の診療ガイドラインの作成と、HIV 合併結核の早期発見による行政施策への貢献。
- (6) 多剤耐性結核迅速診断隔離法と新治療法の開発により多剤耐性結核減少の厚生行政に貢献

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(岡田全司)

- (1) Okada M, Kobayashi N, Kirikae T, Hattori T, Kato S, Tsuyuguchi K., Study of very infectious(super-spreader) multi-drug resistant tuberculosis in Japan and Asia. 43rd Union World Conference on Lung Health 2012. Nov.13-17, Kuala Lumpur, Malaysia. P102.
- (2) Siddiqi U.R, Okada M(7/9), Hattori T(9/9).: Elevated anti-tuberculous glycolipid antibody titers in healthy adults as well as in pulmonary TB patients in Thailand. Int. J. of Tuberc and Lung Dis. 2012;16 : 532-8
- (3) Nakajima T. (3/15), Okada M. (15/15) Novel therapeutic vaccines against tuberculosis and synergistic effects with chemotherapy., Hum Vaccines and immunotherapeutics (in press).
- (4) 岡田全司 (1/8), 鈴木克洋 (5/8), 露口一成 (6/8), 小林信之 (9/8), 切替照雄 (8/8) . 海外から輸入される多剤耐性結核の調査・対策(治療・迅速診断). 結核. 2012;87(3):270.
- (5) Pitabut N, Yanai H(3/14), Sakurada S(5/14), Keicho N(12/14), Okada M(13/14): Decreased plasma granulysin in patients with newly diagnosed and relapsed tuberculosis. Mic. Imm. 55(8):565-573, 2011.
- (6) 岡田全司、小林信之、豊田恵美子、下内昭、加藤誠也 : 調査票(外国人結核)作成(2012年7月8日)
- (7) Okada M(1/23), Nakajima T(3/23), McMurray DN, E.V. Tan, Saunderson P.: Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. Human Vaccines. 7: 60-67, 2011
- (8) 喜多洋子、小林信之(10/15)、豊田恵美子(11/15)、下内昭(12/15)、加藤誠也(13/15)、岡田全司(15/15). 本邦における外国人結核に対する調査研究 第65回国立病院総合医学会講演抄録集 P.406, 2011.

研究分担者(永井英明、藤田明、青木孝弘)

- (9) 永井英明. HIV 感染症と結核・非結核性抗酸菌症. 日本胸部臨床 70: 469-478,2011.
- (10) Fujita A(1/5). Performance of a whole-blood IGRA with mycobacterium RD1-specific antigens among HIV-infected persons. Clin Dev Immunol. ID325295, 2011
- (11) 藤田明. 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.
- (12) 青木孝弘 (2/19) HIV 感染者における QFT-3G の有用性の検討.日本エイズ学会誌 2011 ; 13 : 419.

研究分担者(野内英樹、慶長直人、櫻田紳策)

- (13) Sukkasem S, Yanai H. (2/7) Drug resistance and IS6110-RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* from recurrent tuberculosis patients in northern Thailand. Mic. Imm.2012 doi: 10.1111/1348-0421.12000.
- (14) Ridruechai C, Sakurada S(2/9), Yanai H(3/9), Keicho N(9/9).: Association between circulating full-length osteopontin and IFN- γ with disease status of tuberculosis. South A J. Trop. Med. P H. 42: 876-889, 2011
- (15) 櫻田紳策(1/7), 岡田全司(6/7). タイ人 HIV 結核合併患者の granulysin. 日本エイズ学会誌.2011;13:347.
- (16) Hijikata M, Sakurada S(8/12), Keicho N(12/12).: Association of IFNGR2 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among the Vietnamese. Hum Genet, 131(5):675-682,2012.

研究分担者(下内昭、服部俊夫、小林信之、竹田潔)

- (17) 下内昭 (4/4). 大阪市における外国人結核の現状. 第51回日本公衆衛生学会. 2012年5月30日
- (18) Wang J, Hattori T(12/13).: Genotypes and characteristics of clustering and drug-susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Heilongjiang Province, China. J Clin Microbiol. 49:1354-62, 2011
- (19) Siddiqi UR, Hattori T(8/9). Frequent detection of TBGL-IgG and -IgA antibodies in healthcare workers with latent tuberculosis infection in the Philippines. Clin Dev Immunol. 2012;2012:610707.
- (20) 小林信之(2/6). 当センターの外国人結核の臨床像. 日本人結核との比較. 感染症学雑誌 85:272,2011
- (21) Miyoshi-Akiyama T, Matsumura K, Kobayashi N, Maeda S, Kirikae T. Genome sequence of clinical isolate *Mycobacterium tuberculosis* NCGM2209. J Bacteriol. 2011;193(23):6792.
- (22) Takeda, K.(8/8): Critical role of AIM2 in *M. tuberculosis* infection. Int. Immunol. 24, 637-644 2012.

研究分担者(加藤誠也、小林信之、鈴木克洋、服部俊夫、下内昭、野内英樹)は研究代表者の項も参照

研究協力者(中島俊洋、露口一成、豊田恵美子、前田伸司)は研究代表者・分担者の項も参照

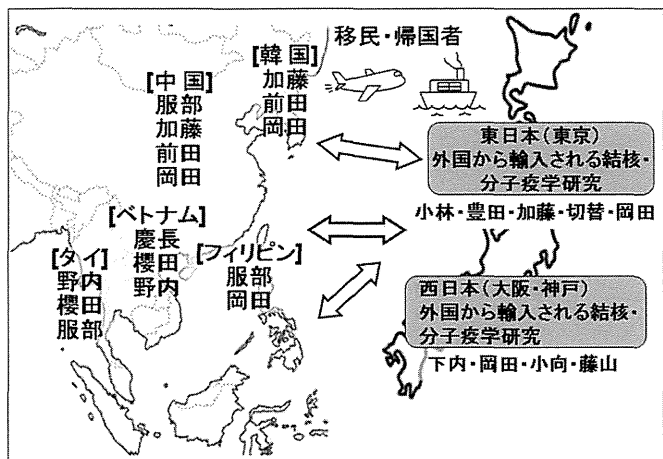
- (23) 前田伸司 日本、中国、韓国及び台湾との結核菌型分析に関する共同研究.結核.2011 ; 86 : 276.

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究

目的

日本の外国人結核等の実態把握と分子疫学、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・入院法と多剤耐性結核治療法開発
5. アジア諸国の結核減少
6. 医療費節減
7. 国際貢献

研究方法・日本

1. 海外から輸入される多剤耐性結核(日本の外国人結核)実態調査と分子疫学解析 (岡田, 小林, 下内, 豊田, 加藤, 切替, 前田)
2. 日本・中国・韓国・台湾結核菌分子疫学解析 (加藤, 前田)
3. アジア諸国の多剤耐性結核・分子疫学研究 (HIV合併結核対策研究 (岡田, 加藤, 服部, 野内, 慶長, 櫻田))
4. HIV合併結核の把握 (永井, 藤田, 青木)
5. 新しい多剤耐性結核迅速診断入院法と新しい治療法 (鈴木, 露口, 竹田, 岡田)
6. 外国人結核の多いアジア諸国の結核対策情報収集 (岡田, 服部, 加藤, 野内, 慶長, 櫻田)

研究成果

I. 日本の外国人結核

1. 本邦の外国人結核の実態把握と対策。
 - (1) 全国の外国人結核調査票(2012年)にて2121例(岡田)。(2009~2011年 全国保健所・病院 790施設) 年々増加。中国国籍、フィリピン、韓国の順。東京都、愛知県で増加。学生22%と著増。多剤耐性結核は2.4%と高頻度。HIV合併結核1.4%。
 - (2) 東京(小林, 豊田): MDR-TB, HIV合併結核は多し。複十字病院MDR-TB 26%と高率
 - (3) 大阪(下内): 学生が多く35%(50%以上日本語学校生)、学生健診強化の必要。
 - (4) 中国から日本移民にS-S MDR-TB。
2. 分子疫学研究(小林, 切替, 岡田)

外国人結核菌株のRFLP解析: クラスターI(中国, 韓国 多)と、クラスターIIを形成。外国人結核患者の間で感染の発見。外国人結核菌の全DNA解読を目的に、91株の結核菌ゲノムDNAの抽出完了。

II. 日本・中国・韓国・台湾分子疫学研究

1. VNTR解析で、日本、韓国の結核菌は“祖先型”、中国は“蔓延型”、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. さらにより簡便に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)、(祖先型)の3分類可の発見。
3. 東アジア地域内で広まっている結核菌遺伝子型の解析 (SNP + VNTR解析。共通のSNP部位23箇所を決定。より簡便なリアルタイムPCR系を作り非北京型、北京型(蔓延型)、(祖先型)の3分類できる19箇所の合成プローブ設計に成功。

Ⅲ. アジア諸国の多剤耐性結核

1. タイ: MDR-TB再発例で23%と著増。HIV合併結核493名中活動性結核16%(野内)。再発結核患者では血清granulysin低下(櫻田)。TBGL診断有用(服部)
2. 中国東北部: 治療歴なしで薬剤耐性結核58%と高率。多剤耐性結核で治療歴あり60%と高率。(服部)
3. ベトナム: INH代謝NAT2遅延型は多剤耐性結核で少い(慶長)。遺伝子MBL2(自然免疫)は変異型頻度が高い。
4. フィリピン: 結核の疫学、診断(服部)

Ⅳ. HIV合併結核

1. HIV合併結核症例の解析。結核16,804例中HIV合併結核0.4%。このうちHIV合併多剤耐性結核4%。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, 藤田)
2. HIV合併結核129例(国際医療セ)外国籍24%、多剤耐性結核2%。HIV合併結核患者におけるQFT-3G診断法は有用(特異度は高い)。(青木)

Ⅴ. 多剤耐性結核に対する迅速診断・新治療剤の開発

1. rpoB変異を用いて多剤耐性結核患者の迅速隔離方法を構築。6施設に普及。(鈴木)
2. 多剤耐性結核治療剤を開発。皮内投与最適。(岡田)

Ⅵ. アジア諸国の結核対策・治療システム

外国人結核の多い中国・韓国・フィリピン・タイ・ベトナムの結核対策や治療システムの情報収集(岡田・加藤・服部・野内・慶長)を中国 Heping、韓国 Cho、タイ Srisin博士と、すでに確立した結核ネットワークで開始。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1973 年 4 月 大阪大学大学院医学研究科(第三内科学)博士課程入学(指導山村雄一元教授、岸本忠三前教授)
- 1977 年 3 月 大阪大学大学院医学研究科(第三内科学)博士課程修了 医博
- 1978 年 7 月 アメリカ合衆国、University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Basic Immunology Program, Research Fellow (Christopher S. Henney 教授、Steven Gillis 助教授)
- 1992 年 9 月 大阪大学医学部内科学第三講座・学内講師
- 1993 年 1 月 九州大学生体防御医学研究所 臨床遺伝学部門助教授
- 1998 年 5 月 財団法人結核予防会大阪府支部大阪病院副院長
- 1998 年 10 月 国立療養所近畿中央病院 臨床研究部部長
- 2005 年 4 月 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 研究センター長
(2006 年 4 月～現在) 大阪大学大学院(医学研究科)連携大学院 招へい教授

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学時

大阪大学: 岸本忠三(元総長)・山村雄一(元総長)・審良静男・平野俊夫教授、東京大学: 吉田進昭教授

九州大学時

ハーバード大: R.C.Mulligan 教授、NIH: S.A.Rosenberg 博士・G.J.Nabel 教授、ノース・カロライナ大: O. Smithies 教授、Corixa 研: S.Gillis 所長、ミュンヘン工科大: G. Gansbacher 教授、東京大: 斉藤泉教授・岩倉洋一郎教授、大阪大: 岸本忠三元総長・辻本賀英教授、九州大: 秋吉毅教授・森正樹教授、実中研: 野村達次所長、中外研: 大杉義征所長

近畿中央胸部疾患センター時

(結核)長崎大: 野内英樹・山田毅教授、東北大: 服部俊夫教授、レオナルド・ウッド研究所: E.Tan 部長・R.Gelber 所長、P.Saunderson 所長、中国: H. Ling 教授、Corixa 研: S.Reed 副所長、マヒドン大: S.Khusmith 副学長、Texas 大: D. N. McMurray 教授、ハーバード大: R.C.Mulligan 教授・J-S Lee 博士・S.M.Behar 講師、結核予防会: 螺良英郎院長、大阪大: 金田安史・審良静男・高鳥毛敏雄・竹田潔教授、金沢大: 吉田栄人教授、浜松医大: 小出幸夫教授、大塚製薬: 松本真所長、結核研究所: 加藤誠也副所長・下内昭副所長・石川信克所長・森亨名誉所長、国際医療研究センター: 小林信之医長、慶長直人部長、切替照雄部長

(SARS)大阪公衛研: 奥野良信部長、香港大: J.S.M.Peiris 教授、国立感染研: 田代真人センター長、山本直樹センター長

・主な研究課題

- (1) 「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」(平 20-22)厚労科研(研究代表者)
- (2) 「アジア地域との研究ネットワークの活用による多剤耐性結核の制御」(平 17-19)厚労科研(主任研究者)
- (3) 「結核菌症の病態解明に基づく新たな治療法等の開発に関する研究」厚労科研(平 14-16)(主任研究者)
BCGに代わる新しい結核ワクチンの開発研究。新しい結核感染特異的診断法開発。
- (4) 「抗結核キラーT と rBCG-DNA-ワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法」(平 11-13)厚労科研(主任研究者)
- (5) 「SARS ウイルスに対する DNA ワクチンの開発」科学技術新興調整(分担研究)、文部科研・特定領域(主任研究者)(平 15-17)
- (6) 「サイトカイン遺伝子導入と遺伝子欠損モデルを用いたヒト癌・遺伝子治療の国際調査研究」平 8～9 年度 文部科研・国際学術研究ーがん特別調査研究。(主任研究者)
「サイトカイン遺伝子導入・欠損と SCID マウスを用いた抗腫瘍効果」平 6-8 年 文部科研・重点領域がん重点“がん治療”計画研究、平 3～5 年重点領域“バイオサイエンスの進展に基づくがんの重点研究”(バイオがん)。(主任研究者)

「IL-6による抗腫瘍活性及びIL-6と異なるキラーT分化因子(ヒトT細胞ハイブリドーマ由来)の遺伝子クローニング」昭60年～平2年度 文部科研「がん」特別研究(主任研究者)

- (7) キラーT細胞分化因子の解明(世界に先駆けて発見)。CD4+ヘルパーT細胞からキラーT細胞分化因子が産生され直接CD8+キラーT細胞に働くことを世界に先駆けて明らかにした。(J.Immunol 1979, 1980, 1981, 1982)
- (8) 「腫瘍免疫に関するヒトT細胞ハイブリドーマ由来キラーT細胞分化因子の解析」(昭58～59)文部科研「がん」特別研究(主任研究者)
- (9) 種々のサイトカイン(B細胞増殖因子、B細胞分化因子、キラーT分化因子IL-2)をそれぞれ産生するヒトT細胞ハイブリドーマの確立(世界で最初)。これらの分子は異なることを明らかにした。B細胞分化因子(後にIL-6と命名)を最初に発見。IL-6は強力なキラーT分化因子の発見(Okada et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 1981, J.Exp.Med. 1983, J.I. 1981, 1982, 1986, 1988)。ヒト生体免疫解析モデル SCID-PBL/huの最初の確立。(Cancer Res. 1997)

・これまでの研究実績

- (1) **Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Kobayashi N, Kirikae T, Hattori T, Kato S, Tsuyuguchi K., Study of very infectious(super-spreader) multi-drug resistant tuberculosis in Japan and Asia. 43rd Union World Conference on Lung Health 2012. Nov.13-17, Kuala Lumpur, Malaysia. P102.**
- (2) **Siddiqi UR, Punpunich W, Chuchottaworn C, Jindaku S, Ashino Y, Saitoh H, Okada M, Chotpittayasunondh T, Hattori T.: Elevated anti-tubercular glycolipid antibody titers in healthy adults as well as in pulmonary TB patients in Thailand. International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. 2012;16(4):532-8**
- (3) **Masaji Okada, Yoko Kita, Toshihiro Nakajima, Satomi Hashimoto, Hitoshi Nakatani, Shiho Nishimatsu, Yasuko Nishida, Noriko Kanamaru, Yasuhumi Kaneda, Yasushi Takamori, David McMurray, Esterlina V.Tan, Marjorie L Cang, Paul Saunderson, E.C.Dela Cruz.: The study of novel DNA vaccines against tuberculosis: Induction of pathogen-specific CTL in the mouse and monkey models of tuberculosis. Human Vaccines and Immunotherapeutics (in press).**
- (4) **Yoko Kita, Satomi Hashimoto, Toshihiro Nakajima, Hitoshi Nakatani, Shiho Nishimatsu, Yasuko Nishida, Noriko Kanamaru, Yasuhumi Kaneda, Yasushi Takamori, David McMurray, Esterlina V.Tan, Marjorie L Cang, Paul Saunderson, E.C.Dela Cruz, Masaji Okada.: Novel therapeutic vaccines [(HSP65+IL-12)DNA-, granulysin- and Ksp37-vaccine] against tuberculosis and synergistic effects in the combination with chemotherapy. Human Vaccines and Immunotherapeutics (in press).**
- (5) **金丸典子, 喜多洋子, 林清二, 岡田全司. 本邦における多剤耐性結核の調査(2010年)研究. 結核. 2012; 87(3):270.**
- (6) **岡田全司, 喜多洋子, 金丸典子, 林清二, 鈴木克洋, 露口一成, 小林信之, 切替照雄. 海外から輸入される多剤耐性結核の調査・対策(治療・迅速診断). 結核. 2012;87(3):270.**
- (7) **Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, McMurray DN, Sakatani M.: Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. Clin Dev Immunol.2011;549281**
- (8) **Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Uchiyama Y, Mihara M, Inoue Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, Sakatani M.: Anti-IL-6 receptor antibody causes less promotion of tuberculosis infection than anti-TNF- α antibody in mice. Clin Dev Immunol. 2011;2011: 404929.**
- (9) **Yoshida S, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Tomita M, Okada M, Hayashi S, Iwamoto T. [Molecular epidemiology of rifampicin mono-resistant Mycobacterium tuberculosis]. Kekkaku. 2012 ;87(2):41-5.**
- (10) **Sasaki Y, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Yoshida S, Tomita M, Okada M, Hayashi S. [Analysis of the clinical features of pulmonary disease caused by Mycobacterium szulgai]. Kekkaku. 2012 ;87(5):391-6.**

- (11) Pitabut N, Mahasirimongkol S, Yanai H, Ridruechai C, Sakurada S, Dhepakson P, Kantipong P, Piyaworawong S, Moolphate S, Hansudewechakul C, Yamada N, Keicho N, Okada M, Khusmith S.: Decreased plasma granulysin and increased interferon-gamma concentrations in patients with newly diagnosed and relapsed tuberculosis. *Microbiol Immunol.* 55(8):565-573, 2011.
- (12) Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, E.C.Dela Cruz, E.V. Tan, R.M.Abalos, J.A.Burgos, Saunderson P, Sakatani M.: Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Human Vaccines.* 7: 60-67, 2011
- (13) Kita Y, Okada M, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Takamori Y, McMurray DN, E.C.Dela Cruz, Tan EV, R.M.Abalos, J.A.Burgos, Saunderson P, Sakatani M.: Development of therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis using monkey and granulysin transgenic mice models. *Human Vaccines.* 7: 108-114, 2011
- (14) 喜多洋子、金丸典子、岸上知恵、橋元里実、高見泰子、仲谷均、西松志保、名倉香織、林清二、小林信之、豊田恵美子、下内昭、加藤誠也、星野齊之、岡田全司. 本邦における外国人結核に対する調査研究 第65回国立病院総合医学会講演抄録集 P.406, 2011.
- (15) Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Kaneda Y, Saunderson P, Tan E.V., N.McMurray D.: A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine against Tuberculosis Using the Cynomolgus Monkey Model and Mouse Model. *Procedia in Vaccinology.* 4: 42-49, 2011
- (16) 岡田全司、金丸典子、喜多洋子、林清二、小林信之、切替照雄、豊田恵美子、下内昭、加藤誠也、星野齊之、小向潤. 本邦における外国人結核に対する調査研究. 結核 86 巻 3 号 Page331(2011.03)
- (17) Hoshino H, Ohmori M, Okada M. Trends in tuberculosis infection among foreigners in Japan according to work status. *Kekkaku.* 85(9):697-702, 2010.
- (18) 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.* 16(5):360-3, 2010.
- (19) Yoshida S, Suzuki K, Iwamoto T, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M. Detection of molecular epidemiology of Mycobacterium gordonae isolates. *Kekkaku.* 85(7):609-14, 2010.
- (20) Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, Nakajima T, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Matsumoto M, P Saunderson, E V.Tan, Dela Cruz E.C., D McMurray, Sakatani M.: A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/Hsp65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis Using The Cynomolgus Monkey Models. *Procedia in Vaccinology.* Vol.2. Issue1:34-39, 2010.
- (21) Okada M, Kita Y. Tuberculosis vaccine development: The development of novel (preclinical) DNA vaccine. *Human Vaccines.* 6(4):297-308, 2010.
- (22) Okada M, Kita Y. Anti-tuberculosis immunity by cytotoxic T cells granulysin and the development of novel vaccines (HSP-65 DNA+IL-12 DNA). *Kekkaku.* 2010;85(6):531-8.
- (23) Okada M. Immunity against Mycobacterium tuberculosis (introduction). *Kekkaku.* 85(6):501-8, 2010.
- (24) Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray D.N, Dela Cruz E.C, Tan E.V, Abalos R.M, Burgos J.A, Saunderson P, Sakatani M.: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis. *Vaccine.* 27:3267-3270,2009.
- (25) Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K. Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H.: Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J.Infect. Dis.* 199:1707-1715,2009.
- (26) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of

- the INNO-LiPA Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification, *Kekkaku* 84: 15-21, 2009
- (27) Kannan-Hayashi Y, Okamura K, Hattori S, Uwamura M, Higuchi E, Terayama H, Moriyama M, Mukamoto M, Okada M, Ohsugi Y and Nakamura Y.: Neuritogenic effects of T cell-derived IL-3 on mouse splenic sympathetic neurons. *J. Immunol.* 2008; 180(6): 4227-34.
- (28) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the discrepant Mycobacterium tuberculosis strains between any ordinary susceptibility testing and rpoB gene analysis by the line probe assay. *Kekkaku.* 83:577-583.2008
- (29) Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Fukamizu R, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Matsumoto M, McMurray D.N., Dela Cruz E.C., Tan E.V., Abalos R.M., Burgos J.A., Gelber R, Sakatani M.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. *Vaccine.* 2007;25(16):2990-3
- (30) Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kimura K, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Nagai H, Kurashima A, Kajiki A, Oketani N, Hayakawa H, Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Sakurada S, Tokunaga K, Keicho N.: Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(7):808-13.
- (31) Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, Kita Y, Kanamaru N, Nishida Y, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Fukamizu R, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Kase T, Takemoto Y, Yoshida S, Peiris JSM, Chen P-J, Yamamoto N, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.: Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. *Vaccine.* 2007;25(16):3038-40.
- (32) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M.: Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis-Comparison between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains. *Kekkaku.* 2007;82(6):531-8.
- (33) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Okada M, Sakatani M.:Molecular epidemiological analysis of Mycobacterium kansasii isolates. *Kekkaku.* 2007;82(2):103-10.
- (34) Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Inoue Y, Sakatani M, Kobayashi E, Kaneda Y, Okada M.: DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation. *Vaccine.* 2006;24 1191-1204
- (35) Nakano H, Nagata T, Suda T, Tanaka T, Aoshi T, Uchijima M, Chida K, Nakamura H, Okada M, Koide Y.: Immunization with dendritic cells retrovirally transduced with mycobacterial antigen 85A gene elicits the specific cellular immunity including cytotoxic T-lymphocyte activity specific to an epitope on antigen 85A. *Vaccine.* 2006;24(12):2110-9
- (36) Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Takai H, Okada C, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Izumiya M, Yoshida S, Matsumoto M, Kase T, Peiris M, DeMello D, Chen P.J, Yamamoto Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M. :Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006; 581: 561-566
- (37) Watanabe Y, LePage S, Elliott M, Secrist H, Tanaka T, Kawahara M, Matsumura A, Hosoe S, Ogawara M, Okada M, Repasky B, Sleath P, Wang T, Henderson R.; Characterization of preexisting humoral immunity specific for two cancer-testis antigens overexpressed at the mRNA level in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunity.*2006; 13: 3.
- (38) Tsuyuguchi K, Yoshida S, Suzuki K, Okada M, Sakatani M.: Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis. *Kekkaku.* 2006;81:80-81.
- (39) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Detection of rpoB mutations in rifampicin-resistant Mycobacterium kansasii. *Kekkaku.* 2006;81(7) 475-9.
- (40) Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, Ohara N, Kaneda Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Inoue Y,

- Takemoto Y, Naito M, Yamada T, Matsumoto M, McMurray DN, Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Gelber R, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M, Okada M. : Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 2005; 23: 2132-5.
- (41)Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;70(1):59-64
- (42)Miki K, Nagata T, Tanaka T, Kim YH, Uchijima M, Ohara N, Nakamura S, Okada M, Koide Y.: Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis by recombinant attenuated self-destructing Listeria monocytogenes strains harboring eukaryotic expression plasmids for antigen 85 complex and MPB/MPT51. *Infect Immun*. 2004;72(4):2014-21.
- (43)Yoshida S, Kondoh D, Arai E, Matsuoka H, Seki C, Tanaka T, Okada M, Ishii A.: Baculovirus virions displaying Plasmodium berghei circumsporozoite protein protect mice against malaria sporozoite infection. *Virology* 2003, 316(1): 161-70.
- (44)Wang T, Fan L, Watanabe Y, McNeill PD, Moulton GG, Bangur C, Fanger GR, Okada M, Inoue Y, Persing DH, Reed SG.: L523S, an RNA-binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer. *Br J Cancer*. 2003 88(6):887-94.
- (45)Watanabe K, Ryll R, Fujiwara N, Hasunuma R, Kumazawa Y, Okada M, Yano I : Mycobacterial cord factor, but not sulfo lipid, causes depletion of NKT cells and upregulation of CD1d1 on murine macrophages. *Microbiol. Pathogenesis* 3: 611-619 2001
- (46)Iwasaki T, Nakashima M, Watanabe T, Yamamoto S, Inoue Y, Yamanaka H, Matsumura A, Iuchi K, Mori T, Okada M: Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated antigen RCAS1. *Int. J.Cancer* 89 : 488-493, 2000
- (47)Tanaka F, Abe M, Akiyoshi T, Nomura T, Sugimachi K, Kishimoto T, Suzuki T, Okada M: The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the in vivo transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector. *Cancer Research* 57: 1335-1343, 1997
- (48)Ezaki I, Okada M, Yoshikawa Y, Fujikawa Y, Hashimoto M, Otuka M, Nomura T, Yamamoto K, Watanabe T, Shingu M, Nobunaga M.: Human monoclonal rheumatoid factors augment arthritis in mice by the activation of T cells. *Clin. Exp. Immunol*. 104: 474-482, 1996
- (49)Okada M, Kishimoto T : The potential application and limitations of cytokine/growth factor manipulation in cancer therapy. In "Cell Proliferation in Cancer : Regulatory Mechanisms of Neoplastic Cell Growth" (Ed.) Puztai L, Lewis C and Yap E, pp218-244, Oxford University Press, Oxford, 1996
- (50)Shirasaka T, Kawase I, Okada M, Kitahara M, Ikeda T, Hosoe S, Komuta K, Yokota S, Masuno T and Kishimoto S : Augmentative effect of Nocardia rubra cell wall skeleton (N-CWS) on the induction of human lymphokine-activated killer (LAK) cells by the production of LAK helper factor (s). *Cancer Immunol. Immunother*. 30: 195-204, 1990
- (51)Kitahara M, Kishimoto S, Hirano T, Kishimoto T and Okada M: The in vivo anti-tumor effect of human recombinant IL-6. *Jpn. J. Cancer Res*. 81: 1032-8. 1990
- (52)Fukuta K, Sone S, Kitahara M, Okada M, Ogura T.: Enhancement of therapeutic effect of interleukin-2 on spontaneous pulmonary metastases of Lewis lung carcinoma by killer helper factor (KHF) associated with increased induction of killer activity. *Jpn. J. Cancer Res*. 80: 562-569, 1989
- (53)Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T: IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J. Immunol*. 141: 1543-9. 1988
- (54)Okada M, Yoshimura N, Ichimori Y, Kishimoto S, Nakai S, Nishino N, Kishimoto T: Immunological and molecular characterizations of T cell-derived T cell activating factor. *J. Immunol*. 136: 1288-1294, 1986
- (55)Kishimoto T, Yoshizaki K, Kimoto M, Okada M, Kuritani T, Kikutani H, Shimizu K, Nakagawa T, Nakagawa N, Miki Y, Kishi H, Fukunaga K, Yoshikubo T, Taga T: B cell growth and differentiation factors. *Immunol. Rev*. 78: 97-118, 1984

- (56) Kishimoto T, Yoshizaki K, Okada M, Kuritani T, Kikutani H, Shimizu K, Nakagawa T, Nakagawa N, Miki Y, Kishi H, Fukunaga K, Taga T : Growth and differentiation factors and activation on human B cells. *Lymphokines* 10: 15-28, 1985
- (57) Okada M, Sakaguchi N, Yoshimura N, Hara H, Shimizu K, Yoshida N, Yoshizaki K, Kishimoto S, Yamamura Y, Kishimoto T: B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas; two distinct kinds of B cell growth factor and their synergism in B cell proliferation. *J. Exp. Med.* 157: 583-589, 1983
- (58) Kaieda T, Okada M, Yoshimura N, Kishimoto S, Yamamura Y, Kishimoto T: A human helper T cell clone secreting both killer helper factor (s) and T cell replacing factor (s). *J. Immunol.* 129: 46-51, 1982
- (59) Kishimoto T, Okada M, Kaieda T, Yoshimura N : Immunoregulatory molecules (Lymphokines) secreted from human monoclonal T cell lines. In "Self-Defense Mechanisms" (Ed.) Mizuno Z, Cohn A, Takeya K and Ishida N, pp.137-151, Elsevier North Holland, New York, 1982
- (60) Kishimoto T, Suemura M, Sugimura K, Okada M, Nakanishi K, Yamamura Y : Characterizations of T cell-derived Immunoregulatory molecules from murine or human T hybridomas. *Lymphokines* 5: 129-160, 1981
- (61) Okada M, Yoshimura N, Kaieda T, Yamamura Y, Kishimoto T: Establishment and characterization of human T hybrid cells secreting Immunoregulatory molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* 78: 7717-7722, 1981
- (62) Kern DE, Gillis S, Okada M, Henney CS : The role of Interleukin-2 (IL-2) in the differentiation of cytotoxic T cells ; The effect of monoclonal anti-IL-2 antibody and absorption with IL-2 dependent T cell lines. *J. Immunol.* 127: 1323-1328, 1981
- (63) Okada M, Stanton TH, Kuppers RC, Henney CS : The differentiation of cytotoxic T cells *in vitro*. IV. Interleukin-2 production in primary mixed lymphocyte cultures involves cooperation between Qa-1⁺ and Qa-1⁻ "helper" T cells. *J. Immunol.* 126: 1635-1639, 1981
- (64) Okada M, Henney CS : The differentiation of cytotoxic T cells *in vitro*, III. The role of helper T cells and their product in the differentiation of cytotoxic cells from "memory" cell populations. *J. Immunol* 125: 850-857, 1980
- (65) Okada M, Henney CS : The differentiation of cytotoxic T cells *in vitro*, II . Amplifying factor(s) produced in primary mixed lymphocyte cultures against K/D stimuli require the presence of Lyt2⁺ cells but not Lyt1⁺ cells. *J. Immunol.* 125: 300-307, 1980
- (66) Klimpel GR, Okada M, Henney CS : Inhibition of *in vitro* cytotoxic responses by BCG-induced macrophage-like suppressor cells II . Suppression occurs at the level of a "helper" T cell. *J. Immunol.* 123: 350-356, 1979
- (67) Okada M, Klimpel GR, Kuppers RC, Henney CS: The differentiation of cytotoxic T cells *in vitro*. I. Amplifying factor (s) in the primary response is Lyt 1⁺ cell dependent. *J. Immunol.* 122: 2527-2535, 1979
- (68) Okada M, Kishimoto T, Igarashi T, Teranishi T, Yamamura Y: LPS- or 8 Bromo-cyclic AMP-induced production of T-cell activating factor (s) in macrophage tumor cell line J774.1. *J. Immunol.* 120: 1097-1101, 1978
- (69) Igarashi T, Okada M, Azuma I, Yamamura Y: Adjuvant activity of synthetic N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine and related compounds on cell-mediated cytotoxicity in syngeneic mice. *Cell. Immunol.* 34: 270-278, 1977
- (70) Igarashi T, Okada M, Kishimoto T, Yamamura Y : *In vitro* induction of polyclonal killer T cells with 2-mercapto-ethanol and the essential role of macrophages in this process. *J. Immunol.* 118: 1697-1703, 1977

[知的財産権の取得及び申請状況]

- (1) 岡田全司、大杉義征等、「キラーT 細胞の誘導抑制剤」、出願番号:PCT-JP2006/322726、2006年11月15日
- (2) 岡田全司等、特許番号:特願 2005-280379、提出日:2005年9月27日、発明の名称:DNA ワクチン組成物

- (3) 岡田全司、高森靖、安井正文、「感染症治療剤 15K granulysin」WO 03/070268 A1、2002年。2008年特許取得。特許 4149713号
- (4) 岡田全司、五十嵐雅之、高橋良昭、「CPZEN-45。抗 XDR-TB 薬、抗 MDR-TB 薬、及び併用抗結核薬」、出願番号:PCT2010-038874、2010年4月8日
- (5) 岡田全司、高森靖、安井正文、「感染症治療剤」特許取得登録日:2012年10月31日、登録番号:(欧州特許 2243489号)
- (6) 岡田全司、高森靖、安井正文、「感染症治療剤」特許取得登録日:2012年11月21日、登録番号:(欧州特許 1484066号)

[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)]

- (1) 2004年WHO STOP TB Vaccine MeetingにおいてMemberとして、新しい結核ワクチンおよび新しい結核特異的診断法(QFT)の世界各国での取り組みの推進の提言を共同でWHOに対して行った。2004年WHO STOP TB Partnershipに選出される。
- (2) 2009年WHO WGND(Working Group on New TB Drugs)メンバーに選出される。2ヶ月に1回国際電話会議等を通じ世界に新しい結核治療法、結核治療剤について提言。特に2009年8月5日WHO WGND国際電話会議で新しい結核治療ワクチンの前臨床試験結果に基づき臨床応用について提言。
- (3) 平成16年度厚生労働省労働科学研究費「結核菌症の病態解明に基づく治療法等の開発に関する研究」において、スーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌の発見は厚生行政の多剤耐性結核患者の個室化を反映させた。
- (4) 岡田全司、小林信之、豊田恵美子、下内昭、加藤誠也、星野齊之。:調査票(外国人結核及び入国者結核)作成。(2009年5月28日)
- (5) WHO WGND Annual Meeting(2010年11月12日Berlin)で新しい結核化学療法剤と新結核治療ワクチンの併用治療法開発について提言。
- (6) 平成22年度厚生労働科学研究費「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」(岡田全司班)にて大阪市の外国人結核対策マニュアル(下内昭 大阪市保健所)を作成し対策を提案。(2010年3月)
- (7) **岡田全司、小林信之、豊田恵美子、下内昭、加藤誠也、鈴木克洋、露口一成、藤山理世、高鳥毛敏雄:調査票(外国人結核及び入国者・帰国者結核)作成。(2012年7月8日)**
- (8) 平成22年度厚生労働科学研究費「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」(岡田全司班)にて東京都における外国人結核診療マニュアル(小林信之)を作成し対策を提案。(2010年3月)

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・24年度)

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 (独)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

研究分担者・研究目的

- 日本における外国人結核の実態把握と分子疫学解析
小林信之 (国際医療研究センター) 東日本(東京) 岡田全司
下内 昭 (結核研究所, 大阪市保健所) 西日本(大阪・神戸)
- 日本・中国・韓国・台湾との結核分子疫学研究(研究ネットワークを活用した)
加藤誠也 (結核研究所) 中国、韓国、台湾の結核菌分子疫学・日本の結核菌と比較
- アジア諸国の多剤耐性結核 分子疫学研究と宿主要因解析(研究ネットワークを活用した)
服部俊夫 (東北大学) 中国、フィリピンの多剤耐性結核と分子疫学
野内亮樹 (結核予防会複十字病院) タイの結核菌分子疫学
慶長直人 (国際医療研究センター) ベトナム宿主要因
櫻田幹英 (国際医療研究センター) タイ・ベトナム
- HIV合併結核
永井英明 (国立病院機構東京病院) 国立病院機構ネットワーク活用HIV合併結核
藤田 明 (東京都多摩北部医療センター) 全国病院施設・保健所
青木孝弘 (国際医療研究センター) HIVによる免疫不全と結核
- 多剤耐性結核に対する迅速診断・新治療剤の開発
鈴木克洋 (近畿中央胸部疾患センター) 多剤耐性結核迅速入院法
竹田 深 (大阪大学) 新しい結核治療剤開発
- アジア諸国の結核対策・治療システム
岡田、加藤、服部、野内、慶長

海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究

(日本における外国人結核の対策・制御研究とアジア諸国の結核研究ネットワークを活用した多剤耐性結核・HIV合併結核制御)

研究成果

II. 日本・中国・韓国・台湾 分子疫学共同研究

1. 東アジアで広まっている結核菌遺伝子型の解析(加藤)

中国株、韓国株、日本株、台湾株、分離可能な
[VNTR&USNP解析(迅速・簡便)法]

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				○

2. SNP + VNTR解析。共通のSNP部位23箇所を決定。より簡便なりアルタイムPCR系を作成成功。

IV. HIV合併結核

1. HIV合併結核0.4%。HIV合併多剤耐性結核4%。(永井、藤田)

2. 外国結核24%。QFT-3G診断法は有用。(青木)

VI. アジア諸国の結核対策・治療システム(結核ネットワーク)

外国人結核の多い中国・韓国・フィリピン・タイ・ベトナムの情報収集。

[I]外国人結核調査票(2012)による解析(全国保健所と結核診療790施設)

調査施設 (岡田)

保健所	結核診療施設	解析
52	48	2,121例
210	185	
計	790 (90%)	

対象者 外国人結核 (登録2009~2011) [外国人生まれ 外国国籍]

改善点(厚生行政に寄与)

- 日本語学校(学生)健診増
- 通訳行政サービス増加

	2009~2011年	2006~2008年
日本語学校健診	4.2%	1.8%
行政サービス	14.5	8.2

職業

	2009~2011	2006~2008
学生	22.4%	14.5%
常勤者	25.9	29.1

来日年数

1年~3年	25.3%
-------	-------

年度別登録患者数

年々増加

基礎疾患

HIV 1.4% (結核2011, 2012 岡田等)

本邦における外国人結核の多剤耐性結核

本邦における外国人結核の多剤耐性結核 4.4%

出身国 (岡田)

出身国	割合
中国	34%
フィリピン	16%

日本人多剤耐性結核 0.7%

外国人結核の多剤耐性結核は日本人多剤耐性結核の6.4倍

薬剤耐性結核	外国人結核 (2009~2011)	日本人結核 (健診2007)	外国人結核 (2006~2008)
多剤耐性	4.4%	0.7%	3.8%
INH耐性	12.0	3.8	
RFP耐性	5.4	1.2	
EB耐性	3.9	1.4	

中国からの日本移民にスーパー・スプレッダー多剤耐性結核

中国から日本への移民の結核株VNTR比較

E-A	E-B	E-C	E-D	E-E	E-F	M2	M10	M16	M20	M23	M24
4	2	4	3	5	3	2	3	3	2	5	1

(岡田、結核2011, 2012, 近畿中央胸部疾患センター株 U.W.Conf. 2012)

外国人結核の問題点・対策

問題点	数値
転帰	
療中	12.3
治療中断・失敗	2.1

言語障壁への対応

通訳(41.6%)

対応策	割合
行政サービス	14.5%
友人・知人	19.2
職場・学校など	45.7

言語障壁への対応

翻訳パンフレット 有 (41.1%)

言語	割合
英語	26
中国語	36
タガログ語(フィリピン)	7
韓国語	4

外国人結核菌の分子疫学解析

外国人結核の国内流行示唆

- RFLP解析で2種のクラスター形成を発見より特定の菌株蔓延示唆 (小林・切替)
- VNTR解析でクラスター I は北京型蔓延型で形成。クラスター I は91株中26株(28.6%)
- クラスター II は非北京型結核菌 (結核2012, U.W.Conf. 2012)

RFLP解析	I (26例)	II (5例)
国籍 東アジア (中国、韓国)	62 (20%)	20 (%)
居住地 新宿区	31	0
クラスター形成率	63	-
入国1年未満	38	0
HIV陽性	12	0
薬剤(H,R)耐性あり	8	0
北京型 蔓延型	67	0
非北京型	0	100

IS6110-probed RFLP MIRU-VNTR MIRU-VNTR + スポロゴタイピング

クラスター I 北京型 蔓延型

クラスター II 非北京型

東京・大阪・神戸の外国人結核の分子疫学解析と実態把握

国立国際医療研究センター (小林、切替)

外国人結核の間で特定の菌株蔓延示唆 ⇒ 全DNA解析

- 東日本在住外国人結核由来91株と日本人由来172株結核菌
- 次世代シーケンサ(NGS)で全ゲノムDNA配列を決定。
- 結核薬剤耐性変異検索およびバーチャルスポロゴタイピングによる系統解析を実施。
- ①薬剤耐性とNGSの解析結果の一致率良好。
- ②北京型を含む複数系統から構成。
- ③正確で再現性の高いタイピングや薬剤耐性判定が判明。

薬剤耐性変異の検索

変異	位置	変異	位置
...

バーチャルスポロゴタイピング

変異	位置	変異	位置
...

大阪 (下内)

- 学生35%と多し (うち日本語学校生50%)
- 日本語学校の健診重要。

日本語学校結核健診 (2226名)

結核の疑い 1.8% ↑
活動性結核 0.4% ↑

日本人(大阪市)健診結核発見率0.03%

神戸 (藤山)

多剤耐性結核 (中国人)北京型蔓延型

同じVNTRパターン(外国人結核の間で特定の菌株蔓延)

東京

- 新宿区の外国人結核は多剤耐性 37.5%(小林)
- HIV合併 4% (豊田:東京病院)
- 結核1958名中外国人結核 5.7%
- うち多剤耐性 26.1%(野内:複十字病院)

〔II〕日本・中国・韓国・台湾との結核分子疫学研究 (研究ネットワークを活用した)

アジアでの感染伝播状況の解析 (加藤・前田)

- 4カ国(中国、韓国、台湾、日本)の結核研究施設(結核研究所)が分子疫学共同研究
- 結核菌IS6110遺伝子とVNTR(Variable Number of Tandem Repeat)解析のMST (minimum spanning tree) 解析により、
 - ① 日本・韓国・結核菌“祖先型(ancient型)”75~80%
 - ② 中国(北京、香港)は“蔓延型(modern型)”90%で、結核菌の遺伝的背景が国により異なることを発見
 - ③ 台湾では非北京型結核菌60%。
- 日本の結核菌と韓国の結核菌の区分法発見
 - ① MST解析により韓国に特徴的なRD181陽性株(韓国の結核菌の6割)
 - ② B5グループには韓国株に特徴的なk-strain株(RD181陽性株)が含まれる。

北京型結核菌の系統発生樹

Outer group
RD181 deletion
NTFI/IS6110 Insertion
祖先型(Ancient/Atypical)
Modern (Typical)
蔓延型

中国の結核菌と日本の結核菌の区分法

国名(結核菌由来)	日本	北京	香港	韓国
祖先型(ancient型)	80%	5	14	75
蔓延型(modern型)	20	95	86	25

韓国に特徴的なRD181陽性株

RD181	陽性	陰性
大阪	12%	
東京	20%	
韓国	63%	

東アジアで分離される結核菌のSNP分析による系統解析

韓国の結核菌と中国株と台湾株と日本株の区分可能

北京型結核菌のMST解析
韓国の結核菌はB5、中国結核菌はB4、日本結核菌はB1、B2に多い (前田 結核2011)

台湾の結核菌と中国の結核菌の区分法	台湾	北京・上海
結核菌由来	40	90
祖先型(modern型)	60%	10

SNPsを利用した結核菌の系統解析 (加藤・前田)

次世代シーケンサーを使った塩基配列情報から明らかになったSNPを利用して中国(北京、上海、香港)、韓国、台湾で広まっている結核菌の型別(グループ分け)を行うためのSNP分析系(リアルタイムPCR)を構築した。

東アジアで分離される結核菌のSNP分析による系統解析

リアルタイムPCRによるSNP検出の確立

リアルタイムPCRはシーケンスより迅速・簡便

SNP解析パイプライン

結核菌 臨床単離株

2 SNPs typing

非北京型 | 北京型(祖先型) | 北京型(蔓延型)

7 SNPs typing | 10 SNPs typing | 4 SNPs typing

共通に利用する結核菌SNP部位23箇所を設定した

(1) 非北京型、北京型祖先型と北京型蔓延型の三つのグループに分離成功。

3284855: 北京型と非北京型を区分
1477596: 北京型蔓延型と祖先型を区分

(2) 次にグループ毎に分析。
①非北京型は7箇所SNP部位。 ②北京型祖先型は10箇所
③北京型蔓延型は4箇所
合計17箇所SNPプローブ設計成功

〔III〕アジア諸国の多剤耐性結核 分子疫学研究と宿主要因解析(結核研究ネットワークを活用した)

中国(服部)

① 中国ハルビンの多剤耐性結核3年間調査。VNTR解析で4サブグループと10個のクラスター形成。北京型結核菌の特有的変異遺伝子で診断解析中。(服部 J.Clin Micro.2011)

② 中国東北部:治療歴なしで薬剤耐性あり58.4%。多剤耐性結核で治療歴あり23.3%と高率。

③ 外国研究者招へい事業ハルビン医大Ling教授

黒龍江省の薬剤耐性結核 (全員HIV陰性)

2007~2011 結核菌特徴	症例数 (%)
薬剤耐性菌	58.4
SM	41.1
RFP	26.3
INH	43.7
EB	18.7
多剤耐性菌	23.3

アジア諸国の多剤耐性結核 分子疫学研究と宿主要因解析

タイ (野内、櫻田)

③ 難治性結核250例を含む655例(マビドン大)。北京株44%、EAI株40%、非北京・非EAI株16%。

④ タイNIHとの共同研究(櫻田)
活性化ピタミンDより活性化されるヒトM型マクロファージはHIV感染により、結核菌殺菌能低下。

⑤ 再発結核患者では血清granulysin値低下。
(櫻田、野内、岡田、Surisin, Micro.Imm.2011)

タイでの結核患者の血清中granulysin

ベトナム (慶長)

① ホーチミン市58名の多剤耐性結核患者解析で、INH代謝関連遺伝子NAT2は代謝遅延型が少い。

② 自然免疫関連遺伝子MBL2(マンノース結合レクチン)は変異型(欠損型)が、ベトナムの多剤耐性結核では高い。

〔IV〕HIV合併結核

国立病院機構呼吸器ネットワーク (永井)

年	結核患者数	HIV感染症合併数	多剤耐性結核患者数
2007	4388	15 (0.34%)	1
2008	4165	19 (0.46%)	2
2009	4129	18 (0.44%)	0
2010	4122	16 (0.39%)	0
合計	16804	68 (0.40%)	3

外国人HIV合併結核の薬剤耐性結核 15%

全国病院施設・HIV拠点病院・保健所との連携 (藤田)

施設	2007年		2008年		2009年	
	結核患者数	HIV合併数	結核患者数	HIV合併数	結核患者数	HIV合併数
①国立病院機構	4388	15	4165	19	4129	18
②国立病院機構以外	4424	7	4280	14	4091	9
③HIV拠点病院		29		34		34
④+⑤+⑥	51		67		61	
保健所	20827	47	20384	62	19873	35

HIV合併結核

国立国際医療研究センター (青木)

(1996~2010年) 129例
外国籍、薬剤耐性多

HIV合併結核	%
外国籍	24 ↑
薬剤耐性結核	12 ↑
多剤耐性結核	2 ↑

HIV合併結核患者のQFT-3G早期診断法 (特異度は高い)

HIV 149例 (2011~2012)
QFT3G 陽性 7例 (4.7%)
陽性全例結核 (100%)
4例 活動性結核
3例 潜在性結核

QFT3G HIV患者の潜在性結核早期発見に有効

〔V〕多剤耐性結核迅速診断・迅速入院法と新治療剤の開発

多剤耐性結核患者の迅速発見法 (rpoB変異)による迅速入院法確立 → 6医療施設に普及 (鈴木・岡田)

カブキ一帯性患者の啓蒙

結核菌POR陽性

検査にて結核菌検出 → 従来法による確認 (4~8週後)

ジェノスカパー-RifTB → 耐性遺伝子によるRFP感受性 (1週間以内)

RFP耐性であれば陰圧個室へ隔離

1.RFP耐性 20人中 (rpoB遺伝子変異) 80%がINH耐性 (多剤耐性結核)
2.迅速入院した患者の86%は1週間以内に多剤耐性結核が確定 (鈴木、森口、岡田 Kekkaku 2012 U.W Cof 2012)

新結核治療剤

①カブラザマイシン	③SLPI (岡田 Hum Vaccine 2012)
②HSP65+IL-12DNA治療剤	④AIM2 (竹田 Int Imm 2012)

〔VI〕アジア諸国の結核対策・治療システム

すでに確立した結核研究ネットワーク

アジア諸国 ↔ 日本

中国	X Heping 上海医大 H Ling ハルビン医大 X Wu 202軍事病院 L Weimin 北京結核研	中国: 岡田、服部、加藤 韓国: 岡田、加藤 タイ: 野内 櫻田、慶長 フィリピン: 服部、岡田 ベトナム: 慶長、野内
韓国	S H Cho Yonsei大 Y-K Park 韓国結核研 K H Yoon 韓国結核研 E J Song 釜山国立大	
タイ	S Khuanthit マヒドン大 P Sawanpanyasert 国立衛生研 C Chochottaworn タイ保健省 K Rungrongtham タイ赤十字	外国人結核の多い中国・韓国・フィリピン・タイ・ベトナムの結核対策や治療システムの情報収集 (岡田・服部等)。
フィリピン	R M. Oiveda 結核医学研 P Salsidanon シオナル大研 T Tupasi 結核病財団	
ベトナム	B D Duong 国立衛生研 L B Tung 国立結核対策	中国 Heping、韓国 Cho等と開始。 薬剤感受性検査 不備多し。
WHO本部	U Fuchs WHO結核部	

行政施策への貢献

1. 外国人由来の特定結核菌株の蔓延対策により厚生行政に貢献。
2. 東アジア諸国、結核菌が由来した国の同定を可能とした。各国結核菌のデータベース構築。
3. 外国人結核手引書作成。
4. 日本語学校健診普及。
5. HIV合併結核の早期発見。
6. 多剤耐性結核迅速診断隔離法

今後考えられる新たな課題

1. 外国人結核に対する手引書作成。
2. 外国人結核が多いアジアの国 (中国、フィリピン、韓国、タイ、ベトナム) の結核対策や情報収集と治療連携システム構築。
3. 外国人結核由来株分子疫学 (全ゲノム解読) 解析。
4. SNPでアジア各国の結核菌解析。
5. HIV合併結核診療ガイドライン