

3. HIV合併結核バイオマーカーとして (タイ 櫻田)

① 活性型マクロファージの一種と考えられる

M-M ϕ においては活性型ビタミンD₃による活性化メカニズムが働いていることが明らかとなった。すなわち、培養液中の十分な濃度の25(OH)D₃の存在下においてCYP27B1、VDR、cathelicidin遺伝子の発現が増幅されることが示された。また、IFN- γ はCYP27B1の発現のみを増幅した。BCG感染後一方、GM-CSF存在下に分化したGM-M ϕ は抗原呈示細胞としての性格を示し、抗結核菌活性を示さないが、活性型ビタミンD₃による活性化メカニズムは働いていないと考えられた。ただし、IFN- γ によるIL-15の誘導は双方のマクロファージにおいて認められた。

② 結核菌感染M-M ϕ におけるdermicidin遺伝子発現の確認と活性型ビタミンD₃25(OH)D₃のdermicidin発現への効果の検討は、現在検討しているところである。

4. ベトナム人58名のプロモーターおよびエクソン領域のシーケンス解析で、15カ所の部位で塩基の違いが認められた。HapMapのアジア人(中国人および日本人)のデータから、*DUSP14*遺伝子領域はひとつの連鎖不平衡ブロック内にあったが、ベトナム人においても見いだされた多型の解析から同様の結果が得られ、Barreiroらの報告した*DUSP14*のイントロン1内に存在するrs712039 SNPは、プロモーター領域にあるrs853196およびrs853197、エクソン2の5'UTR内rs1051838と完全な連鎖不平衡状態にあることが明らかになった。全血より抽出したtotal RNAから定量的RT/PCRにより、*DUSP14*のmRNA発現量と上記遺伝子配列解析で得られた各遺伝的多型との関連を検討したが、有意でなかった($P=0.57$)。一方、全血球細胞の*TNF*遺伝子発現量は、Barreiroらによるrs712039の*DUSP14*高発現アリルとして知られるCの数に依存して低くなる傾向がみられた($P=0.0121$)。

V. HIV合併

1. (永井) 2012年は、143施設中76施設(53.1%)から回答があった。総結核患者数は3502例であり、そのうちHIV合併者は10例(0.29%)であった。男性9例、女性1例であり、日本人9例、ミャンマー人1例であった。平均年齢は46.8歳(17~65

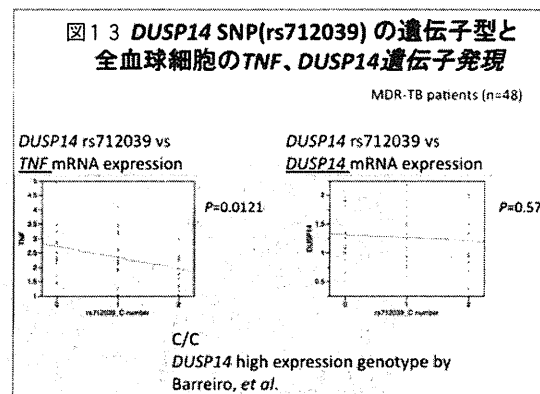


図13. *DUSP14* SNP(rs712039)の遺伝子型と全血球細胞の*TNF*、*DUSP14*遺伝子発現

歳)であった。肺結核5例、肺外結核6例(粟粒結核2例、リンパ節結核3例、腸結核1例;重複あり)であった。

結核発病同時あるいは発病後にHIV陽性と判明した症例は4例(40%)であったが、他は記載がなかった。抗HIV療法(ART)を受けていて結核を発病した症例が1例あった。有症状により結核が診断された症例が9例であり、1例は定期健診発見であった。

CD4数の記載のあった9例ではCD4数の平均値は172(7~765)/ μ lであり、CD4数別の患者数の分布を見ると、CD4数200/ μ l未満の症例が7例(77.8%)、100/ μ l未満の症例が5例(55.6%)と免疫機能低下例が多かった。結核菌の耐性なしは9例、記載無し1例であった。今回の調査ではMDR-TB例はなかった。結核の治療は、HREZ 7例、HEZ-RBT 2例、HREL 1例であった。

結核薬による副作用について、10例中、副作用ありは4例(40%)と高頻度であった。おもな副作用は肝機能障害(1例)、肝機能障害と発熱(1例)、血球減少(2例)であった。対処法の記載があった症例は、減感作療法例1例、薬剤の変更例1例であった。抗HIV薬による副作用について回答があった8例中、副作用ありは1例(12.5%)であり、結核薬による副作用よりも少なかった。

結核の治療中にARTを開始した症例は7例あり、結核の治療開始後5週~11ヵ月後に開始して

おり、12週以内に始めた症例が4例あった。ARTの内容が分かっている7例の治療内容では、key drugとしてraltegravir (4例)、efavirenz (2例)、が用いられていた。前年同様、raltegravirが多かった。免疫再構築症候群は4例に認められ、ステロイドの投与2例、NSAD投与1例、経過観察1例が行われた。

結核の転帰が判明している例では、治癒5例、治療中3例、死亡1例(すべての治療を拒否)であった。

2. 全国のHIV合併の結核患者と多剤耐性結核の症例数調査。全国保健所、結核病院、HIV診療拠点病院に一次アンケート調査。現在集計解析中。(藤田)

(1) 一次調査の結果

各調査年別の回収率は、結核医療機関は40.9%、HIV拠点病院(結核病床を有さない)は61.9%、保健所の82.7%と、保健所からの回収率が高かった。結核医療機関については、25年度には235施設と年々減少し、また結核患者の受け入れを休止した医療機関もあることから回収率が低かった可能性はある。

国立病院機構の病院を除く医療機関から報告されたHIV感染合併結核の症例数は、平均で年9例、うち多剤耐性結核は0例であった。

一方、保健所を対象とした調査からは、結核新登録患者のうちHIV感染合併結核症例の0.28%であった。多剤耐性結核は2012年の1年間で1例であった。

(2) 二次調査の結果

HIV感染合併結核症例を有する医療機関に対して二次調査を行った結果、2012年に診断された25例の症例調査票が回収された。男性23例、記載なし2例と、ほとんどが男性であった。外国人は3例で、出身国は東南アジアが2例、中国が1例と、結核高蔓延国であった。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23例で、菌が確認されている例が大多数であった。多剤耐性結核は1例、INH単独耐性1例、SM単独耐性1例、で多剤耐性結核1例は中国人であった。

(3) 結核医療機関における結核入院患者に対するHIVスクリーニング検査の実施率(25年度単年度調査)

HIVスクリーニング検査の実施率について、101施設に対する概数選択方式によるアンケート調査結果を示す。56.4%の施設ではHIV検査を「ほとんど実施していない」と回答した。「ほぼ全例」は7施設6.9%で、60%以上と80%以上実施を併せても10施設9.9%であった。

3. (1) HIV合併結核症例129例は(1996~2010)、男性117例(90.6%)、平均発症年齢 39.3 ± 11.3 歳で、31例(24.0%)は外国籍であった(表3 2)。(青木) 当院通院中に発見された例が35例(26.5%)で、89例(67.4%)は結核発症を機にHIV感染が判明していた。発症時平均CD4数は $165.3 \pm 158.3/\mu\text{l}$ 、平均HIV-RNAは $5.53 \pm 5.98 \log \text{copies/ml}(\pm \text{SD})$ であった。当センターの平成21年度の初診患者225例を対照として比較すると、性別、年齢、及びHIV-RNA量は有意差を認めないが、CD4数は結核群で有意に低値であった。

薬剤耐性試験が施行された102例のうち12例(11.8%)に、薬剤耐性(INH 5例、RFP 3例、その他 6例)を認めた。多剤耐性(INHとRFP)は2例(2.0%)のみであった。

抗結核薬で有害事象を生じた症例は、128例中70例(54.6%)であった。その内訳は、INH 13.4%、RFP 26.1%、RBT 17.6%、EB 14.3%、PZA 18.1%、キノロン 21.2%(重複有)と、RFPが最も多かった。年齢、性別、国籍、体重、CD4値、HIV-RNA量と抗結核薬の有害事象について検討したところ有害事象発生群では、有意に体重が軽く、CD4値 <100 の症例が多いことが判明した。

結核症自体の経過はおおむね良好であり、結核を直接の原因とする死亡の症例はなかった。経過中に死亡した7例はいずれも、結核以外のエイズ関連疾患での死亡であった。

129例の症例の中、結核発症時に抗HIV療法を施行していなかった症例が105例中で、抗結核治療導入後に抗HIV療法の導入を確認できた症例が74例であった。74例のうち、免疫再構築症候群を生じた症例は5例であった。5例中2例では抗HIV療法の中断を余儀なくされた。4例でステロイドの使用を認めた。5例ともHIV・結核の経過は良好であった。

(2) 登録患者数は149例で(2011~2012)、男性が140例(94%)、年齢の中央値は38歳(18-63)、国籍は日本131例(87.9%)、男性同性愛者126例

(84.6%)、CD4の中央値は240(4-819)であった。同期間の当院の新規HIV患者は220例で、その患者背景と有意差はなかった。149例中に活動性結核4例(2.7%)、潜在性結核4例(2.7%)を認めた。

QFT-3Gの判定結果は、陽性例7例(4.7%)、判定保留11例(7.4%)で、日本国籍131例に限ると、陽性例は5例(3.8%)、判定保留8例(6.1%)であった。判定不可は、8例(5.4%)で、全例QFT-3G施行時のCD4値が $50/\mu\text{L}$ 以下であった。QFT-3Gの判定別の患者背景を見ると、判定不可群で有意にCD4値が低い以外には、年齢、性別、国籍、および感染経路に群間差はなかった。

QFT-3G陽性例7例中、活動性結核が3例、潜在性結核が4例であった。活動性結核例は、全例標準的結核治療に反応し奏功したが、QFT値は必ずしも低下を認めなかった。潜在性結核例は、全例イスコチン300mg/日にて9ヶ月治療を行ったが、QFT値は必ずしも低下を認めなかった。

判定保留例11例では、1例は活動性結核(QFT値0.30)、1例は判定保留持続、7例は以後2回連続陰性、1例は2・5回目が陽性で3・4回目は陰性と

なった。2例は追跡不能であった。

判定不可例8例では、抗HIV療法を開始後、全例でQFT判定可能となった。CD4 1桁(CD4値 $4/\mu\text{L}$)でも判定可能な症例を認めた。また、1例は判定可能となった後にQFT陽性となった。

陰性例は123例で、初診時の胸部単純写真上で、明らかな結核患者は認めなかった。QFT施行後1年間経過観察を施行し、明らかな結核発症例は認めなかった。陰性例の1例でQFT陽転化を生じた。この症例では、吃逆の精査時にQFT陽性と判明した(初診時QFT値-0.13→8か月後5.1)。気管支肺胞洗浄液などにて精査するが、確定診断は得られなかった。抗酸菌症については、各種検体で塗抹・培養・PCRともに全て陰性であった。抗酸菌症の治療は導入しなかったが、症状、画像、QFT値とも改善傾向となった。

(3) QFT-3Gの判定結果は、陽性例0例(0%)、判定保留例2例(7.7%)、判定不可例1例(3.8%)であった。T-スポットTBは26例全例で陰性であった。HIV合併活動性結核症例は当該期間に1例で、両IGRA共に陽性であった。

表3 2

HIV合併結核	
国立国際医療研究センター	
(1996～2010年) 129例	(青木)
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%)	
3例	活動性結核
4例	潜在性結核
QFT3G HIV患者の潜在性結核早期発見に有効	

VI. 新しい迅速診断の開発

1. rpoBの変異を用いて、多剤耐性結核患者の迅速隔離方法を構築。6施設に普及。(鈴木、岡田)

331例のうち、培養陰性であった8例を除く323例で比較検討を行った。ジェノスカラーRif-TBでRFP感受性と判定されたのは308例であり、307例は通常の薬剤感受性検査でもRFP感受性であったが、1例はMGIT法では感受性であったが小川比率法では耐性であった。この例は臨床的には排菌陽性が遷延しておりRFP耐性と考えられた。また、ジェノスカラーRif-TBでRFP耐性と判定された15例中、14例はMGIT法・小川比率法いずれもRFP耐性であったが、1例はMGIT法で感受性であった。RFP耐性の14例中11例(78.6%)はINHにも耐性を示す多剤耐性菌であった。

2. 多剤耐性結核患者の迅速発見法(rpoB変異)を用い、多剤耐性結核患者迅速入院法及び病院内で多剤耐性結核が感染しない体制を構築した(鈴木、露口、岡田)。現在この方法を6施設に普及した。これの普及をさらに進める。

3. 細胞外マトリックスを構成するヒアルロン酸の肺における蓄積を結核菌感染後に解析した。ヒアルロン酸合成酵素hyaluronic acid synthase 1 (HAS1)、HAS3の機能を解析するため、遺伝子欠損マウスを作製し、結核感染に対する感受性を解析した。

4. これらの上記の新しい迅速診断法の普及を国立病院機構呼吸器ネットワーク65施設を用いて行う予定である。幸い当院はこの65施設呼吸器ネットワークグループリーダーを岡田が担当している(図14)。

VII. 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(図15)

中国Heping博士、韓国Cho博士、タイSrisin博士等と確立した結核ネットワークで開始。中国のMDR-TBの頻度(特に上海)等や対策の情報をすでにHeping博士より入手した(図15)。

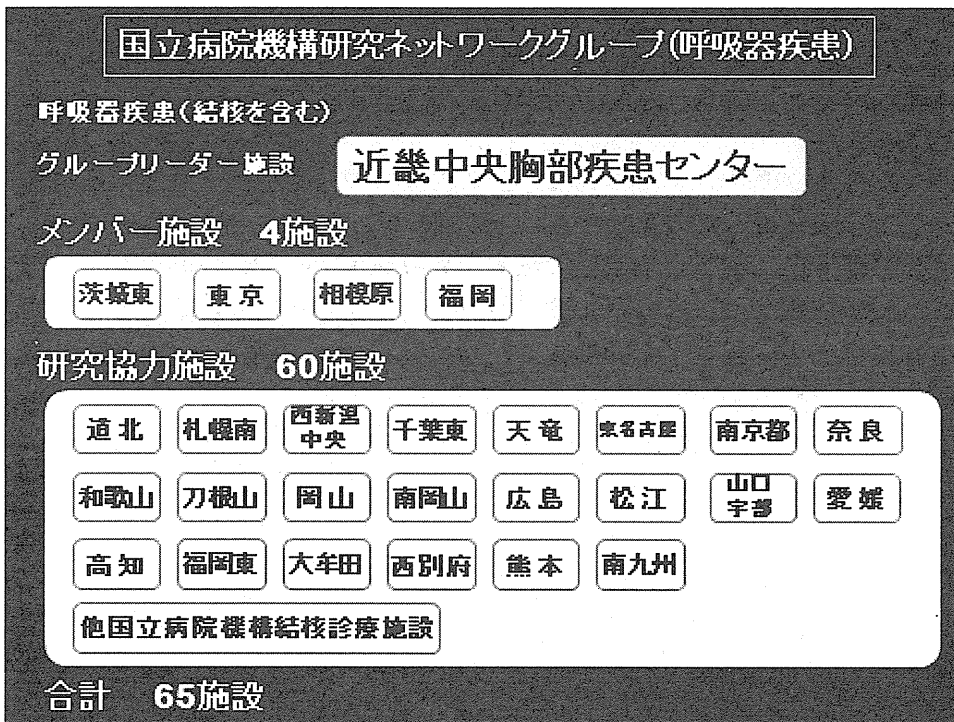


図14

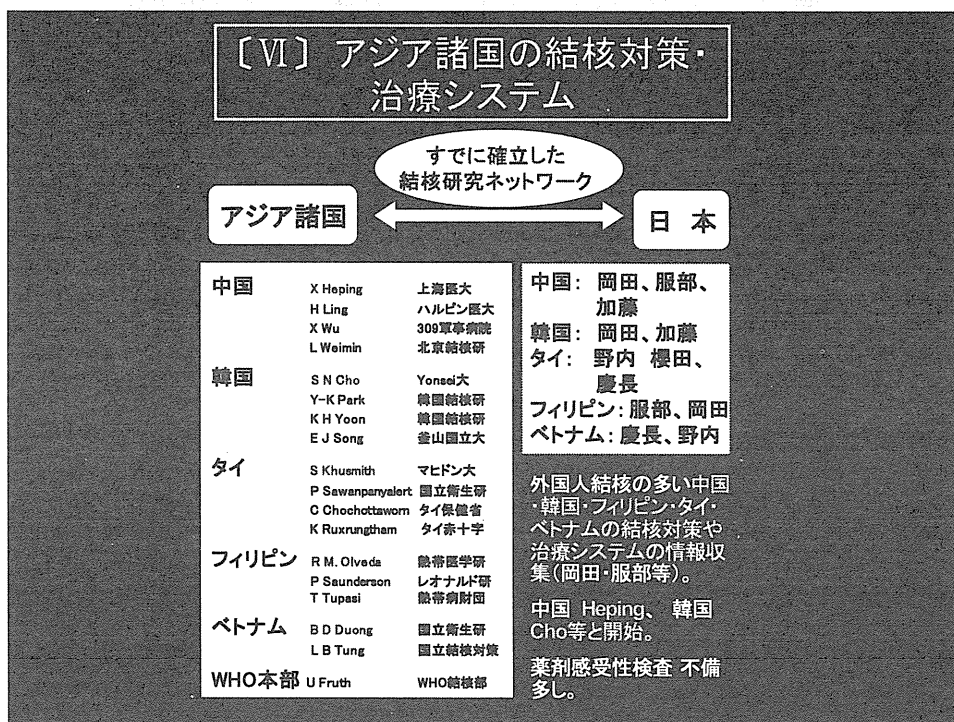


図15

表 3 3

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

D. 考察

行政施策への貢献 (表 3 3)

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 (表 3 3)

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

(1) 外国人結核の問題点

外国人結核の問題点として「外国人結核：医療上困難であった問題点と対応」に記載された問題点をまとめた。この指摘の問題点は当班が初めて詳細に調査したものと考ええる。

まとめると、5つの大きな問題点がある。

- (1) 言葉の問題
- (2) 転帰としての治療途中の帰国 (不法滞在等)
- (3) 食事の問題 (宗教上)
- (4) 生活習慣の違い
- (5) 経済的な問題

である。

(1) の言葉の問題として、通訳対策の重要性が明らかとなった。翻訳パンフレットは英語と中国語は多く (24%~35%) 認められた。一方、外国人結核の多い韓国語、ブラジル人のポルトガル語、フィリピン人のタガログ語は0.4%~7.1%と非常に少なく大きな問題点であった。今後これらの韓国語、ポルトガル語、タガログ語の翻訳パンフレット作成が重要であると考ええる。

(2) 転帰としての治療途中の帰国は12%も存在し、大きな問題点である。さらに連絡 (国外の

みでなく国内においても) が非常に困難であることが調査の結果、明白となった。

(3) 食事の問題について：宗教上の理由により豚肉等の摂取困難が多く報告された。

(4) 生活習慣の違いで、うつ状態になる報告も多く認められた。このうつ状態等による服薬が順調にいかないことも示された。

(5) 経済的な問題も深刻である。結核と判ると退職させられるかもしれないとの思いを多くの外国人結核患者が抱いているようである。

一方、これらの障壁に対し、通訳などの積極的なサポートがなされている。職場、学校などでの通訳が45.7%にものぼり、又友人・知人の通訳サポートが19.2%認められた。これらの対応をさらに進展させるとともに、外国人結核に対する新しい治療剤の開発 (デラマニド等) の可能性が示された。(岡田)

(2) 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。

国立国際医療研究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29%は相同性70%以上のクラスターI

(グループI) を、5%はクラスターII (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。(小林、切替)

(3) 北京型結核菌と非北京型結核菌を区別するSNP部位に関して検討した結果、3284855位の分析では一部の非北京型結核菌が北京型と判定され、本部位のSNPは結核菌のLineage-2の分岐と関

連していることが明らかになった。一方、最近報告された779615位の変異は、北京型結核菌の定義であるスポリゴタイピングの結果と一致していることが本研究から確認できた。そのため、今までは、3284855位を北京型と非北京型を区別するSNPとして使用していたが、今後は779615位を用いて分析することにした。また、3284855位は、引き続き非北京型結核菌のSNP型別に利用することにした。

完成した23箇所のSNP分析システム（各ローカスは、野性型と変異型の2種類のプローブ、PCRプライマー、変異型用コントロールからなる）及び分析用試薬を既に各国の施設に送付した。各施設では、地域内で分離された結核菌（200株以上）を分析し、得られた型別データを平成26年5月までに提供してもらうことで合意を得ている。このように、共同研究によって共通な手法を利用してそれぞれの地域の結核菌を解析することで、各国で広まっている結核菌を直接比較することができる。その結果、それぞれの地域での特徴を明らかにすることができる。今後、本システムの有用性が確認され、本会議参加国だけでなく他のアジアの国々で広く活用できるようになれば、各地域における結核菌の伝搬状況や由来地域等の推定に関する研究も飛躍的に進展すると期待される。（加藤、前田）

- (4) 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ーが存在するため、韓国人の結核患者の率が大きいのが特徴といえるが、最近では韓国人の減少、中国人の増加がみられている。国立国際医療研究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年間で前半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。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、RFP耐性と多剤耐性の率が日本人と比較して高率にみられた。外国人結核患者の多剤耐性率は1.5%であり、統計学的に日本人結核より高いが、全国集計の4.4%に比べて低かった。その原因は明らかではないが、本研究は1病院における結果であり、集計数が少ないための誤差である可能性もある。また、外国人結核といっても日本の地域により国籍や職業、滞在年数などが異なるため、薬剤耐性率や多剤耐性率についても地域により異なる可能性がある。今後はより細やかな疫学データの集積が必要であると考えられる。

本研究では、分子疫学解析研究で得られた遺伝子配列、患者情報、系統樹の解析によって、臨床分離結核菌株の特徴を明らかにした。まず、今回解析した外国人由来91株および日本人由来コントロール168株において、両者は異なる遺伝系統の結核菌に感染していることが示された。さらに、日本国内において外国人と日本人は異なる結核菌に感染し、各コミュニティーで維持されていることが示唆された。同時に、外国人あるいは旅行者を通じて、これまで国内に存在しなかった新たな表現型を持つ結核菌が、国内に持ち込まれる可能性が示された。（小林）

- (5) ①大阪市における外国出生結核患者の発生動向（下内、小向）

全結核患者に占める外国人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く、2012年には29.3%に達していた。年齢の中央値は2012年27.5歳であり、ここ3年は大きな変化は見られなかった。出身国は、5年間の合計では中国・韓国・フィリピンの順に多かったが、特に近年韓国が減少し、中国の増加がみられた。また入国から5年未満で登録された者は約半数を占めていた。日本語学校生の割合は、2008年には12.1%であったが、2012年には23.5%を占めていた。これらの結果よ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

2013年の日本語学校健診受診者の平均年齢は23.2歳と若く、入国から健診までの中央値は53日であった。最終的に活動性結核であった者は5

名 (0.2%) であり、健診時胸部X線で有空洞例はなく、すべて塗抹陰性であり、早期発見に寄与していると考えられた。

③外国出生結核患者由来菌株のVNTR解析

外国出生者内で24領域一致したものは1例もなかったが、日本出生者内では44例 (20.4%) と日本出生のほうが有意に高く、外国人由来株が日本人由来株同様に国内で感染伝播しているとはいえなかった。日本出生と外国出生で24領域が一致していたのは2組4名であったが、疫学的なつながりは見いだせなかった。

- (6) SNP分析で各国、地域で分離された約200株の結核菌解析を行った。各国を代表できる結核菌株を選択。さらに細区分でできるVNTRシステムを構築。簡易ラインプローブ・アッセイ系構築。(加藤、前田)

- (7) 中国・フィリピンとの結核ネットワーク研究を活用した多剤耐性結核の分子疫学低解析：
フィリピンでは近代以降の数百年間に、中国人、日本人、スペイン人などがフィリピンと交流し、様々な結核菌型の輸入に影響を与えた可能性があると考えられる。しかし、ここで示した均一な菌の流布は結核がむしろ小さいコミュニティの中で伝染しているとも考えられる。またマニラの中心に居住する患者は古くからのフィリピン在住人である可能性が高い。

潜在性結核の休眠期で発現する

Mycobacterial DNA binding protein 1

(MDP1) は全細胞タンパク質の7%の主要な細胞タンパク質である。我々の結果を踏まえて MDP-1とMDP-1H37Rv抗原は、潜在性結核感染の診断に用いられることが期待される。

多数の北京型結核に感染している中国では、大部分の患者は北京型結核特有なタンパク質 Rv0679c Lys142に対する免疫を生ぜるという推測が上海のサンプルの実験に示された。すなわち、45人の中、24人はRv0679c Lys142に対する高いレベルのIgGを検出した一方、4人はRv0679c Asn142 IgGを検出できなかった。しかし、上海のサンプルの菌株を同定できず、Lys142 IgGで北京型結核を診断できるという直接の証拠は得られなかった。Rv0679c Asn142とLys142両方に対するIgA抗体を検出した。Rv0679cの抗体ではクラススイッチを生ずる可

能がある。さらに、マウス抗体を用い Rv0679cをepitope mappingして、2つのepitopesを発見した。つまり、Rv0679c Asn142とLys142の共通epitopeであるRv0679cの31-50アミノ酸間の直線epitopeとRv0679c Asn142Lysを含む conformational epitopeである。ちなみに、人間でもRv0679c IgAは共通epitopeを認識するばかりか、Rv0679c IgGはAsn142とLys142それぞれ conformational epitopeを識別できると期待される。そのうえ、Lys142 IgGはCRPに相関があるのは北京型結核感染が炎症を関連しやすく、重症をもたらすと考えられた。(服部)

- (8) タイでの結核・HIV対策ネットワーク共同研究：菌体分類が年齢や薬剤耐性の頻度と共に予後と関連している可能性が示唆された。タイで、今回の結核菌LSP/RD分析はSpoligotypingで確認さてるが、別プロジェクトであるSNP解析や次世代シーケンサー解析でも確認し比較する事が望まれる。臨床情報を活用し、北京 Ancientと北京Modernも含む比較を非EAI株内部の違いを検討する必要がある。日本において、タイと同様に難治性結核の経時的な部分を含めた菌体の分子疫学解析が期待される。

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。

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。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。(野内)

- (9) ベトナム人における多剤耐性結核と宿主要因の関連について、本研究班で、初めてアプローチを実施している。

DUSP14は、T細胞が刺激された時、早期に発現誘導され、CD28と相互作用し、MAPKを不活化して副刺激分子からのシグナルを抑制する分子MKP6 (MAP kinase phosphatase-6)として見いだされた (Marti F, et al. J Immunol 166:197-206, 2001)。しかしながら、他のDUSPファミリーと比べてDUSP14に関する知見はまだ少なく、その発現や役割に関しては不明な点が多い。

Barreiroらは、健康成人末梢血から誘導した単球由来樹状細胞 (非刺激時) において、*DUSP14* rs712039の遺伝子型と*DUSP14* mRNA発現量が関連することを見だして報告したが、結核菌暴露後の同細胞では有意差がみられていない。我々の多剤耐性結核患者の全血由来のtotal RNAからの検討では、遺伝子型とmRNA発現量に有意な関連がみられず、それぞれの細胞での、感染時の*DUSP14*の発現についてはさらに検討が必要である。

一方、今回の我々の結果から、*DUSP14*の遺伝的多型のハプロタイプとTh1系免疫関連遺伝子である *IL12RB1* mRNA発現量には有意な関連がみられており、*DUSP14*遺伝的多型によってTh1系免疫関連遺伝子発現がトランスに影響を受けているのではないかと推測される。また、既報のrs712039 SNP単独の効果より、プロモーター領域のSNPを含めたハプロタイプの方が、遺伝子発現とより強く関連する可能性が示唆されたため、プロモーター領域のSNPの機能的意義が注目される。

今回の結果から、*DUSP14*の低発現型がTh1応答の増強を通じ、結核の発病や病態において宿主に有利に働く可能性があると考えられた。最近、*DUSP14*がTAK1(TGF- β -activated kinase 1)の脱リン酸化により、TNF- α とIL-1 β によるNF- κ Bの活性化を阻害することが明らかにされ (Zheng H, et al. JBC288:819-825, 2013)、*DUSP14*の持つ機能が注目されている。多剤耐性結核患者において、*DUSP14*によるTh1応答や炎症性サイトカイン反応の制御がどのように病態に影響するか等については、今回

の検討では症例数が少ないため、今後、より大規模な研究で検討する必要がある。(慶長)

- (10) M-M ϕ においては、高濃度の25(OH)D₃の存在による関連遺伝子の発現増幅とIFN- γ によるIL-15の誘導は確認された。一方GM-M ϕ においては、対照的に発現増幅は認められず、活性型ビタミンD₃による活性化に対してはマクロファージの表現型によって異なる応答が起きていると考えられる。また、これとは別に、低濃度の25(OH)D₃でも結核菌の殺菌は起こるため、活性型ビタミンD₃による活性化とは異なるメカニズムの存在が想定される。dermicidinによるものかどうかは、現時点ではまだ確認できていない。また、dermicidin遺伝子の発現に対する活性型ビタミンD₃の効果については現在検討中である。(櫻田)

- (11) 今回の調査では、2012年の総結核患者数は3502例であり、そのうちHIV合併者は0.29%であった。HIVの陽性率は例年よりも低かった。HIV合併MDR-TBは認められなかった。ARTよりも結核治療による副作用が多く、結核治療の導入に難渋し、ARTの開始時期が遅れている傾向があった。結核治療中のHIV療法としてはkey drugとしてraltegravirが主流になっているようである。今後、症例の集積を続け、MDR-TBの増加が見られるのか注視する必要がある。(永井)

- (12) 今年度も、日本国内における調査においてHIV感染者の間に多剤耐性結核が蔓延している状況はないと考えられた。しかし、多剤耐性結核1例(中国人)の存在が確認されており、今後の動向には引き続き注意を要する。

今年度実施した結核医療機関に対する結核入院患者のHIV検査実施状況調査によると、患者の60%以上に検査を実施しているのは1割未満の医療機関であり、外来のみの患者の状況はさらに低いと推測されることから、結核患者における正確なHIV感染の有無を把握することが今後の課題である。HIV感染と多剤耐性結核に関するWHOの検討において、多数例がHIV検査結果不明であると付記されており、HIV検査未実施は世界的な懸案となっている。

現在、日本の結核登録情報システムにおいてHIV合併例の統計は取られており、本調査の結果は概ね結核登録情報システムのデータと同様

の傾向であるが、保健所側からはHIVの有無に関しては把握しきれていないと指摘されている。ただ、医療機関に対する調査のHIV感染結核合併頻度と比較しても、行政レベルの統計と大きな差はないように思われた。今後は結核登録情報システムを活用あるいはそれを発展させた仕組みに基づいて、多剤耐性結核とHIV合併の実態を把握することは可能であろう。その前提としては、前述のように結核患者における正確なHIV感染の有無を把握することが重要であり、そのためには結核患者に対するHIV抗体検査を保険適応とし、保健所においてその結果を把握できるようなシステムを構築することを提案したい。(藤田)

- (13) 国立国際医療研究センター病院：(1)海外でのHIV合併結核患者の死亡率は20-30%程度と高率であるのに対し、当センターでのHIV合併結核患者の予後は良好で、結核による死亡例は存在しなかった。これは、本邦における医療機関へのアクセシビリティの良さやテイラーメイドな医療によると考えられる。喀痰好酸菌塗抹陽性例は、12週間の治療後も20%の症例で塗抹陽性で、HIV合併症例では排菌陰転化に時間を要することが判明した。抗結核薬による有害事象は半数以上の症例で認められ、CD4が $100/\mu\text{L}$ 未満の症例で優位に多かった。免疫再構築症候群を生じた症例と生じなかった症例を比較検討すると、生じた症例群で、有意にCD4数が低く、HIV-RNA量が高いことが判明したが、症例数が少なく更なる症例の集積を要すると考える。
- (2)当院における新規HIV感染者149例中のQFT陽性率は4.7%で、陽性例は全例活動性結核また

は潜在性結核の診断となり、QFT-3Gの特異度は高い。

新規患者でQFT-3Gを施行することにより、149例中で4例の潜在性結核の患者を発見することができた。HIV患者に初診時にルーチンでQFTを施行することで、結核発症率が高いHIV患者で結核を早期に発見できる可能性がある。

判定不可症例では、抗HIV療法開始後にCD4値 $50/\mu\text{L}$ となりQFTが判定可能となるまで、QFTを施行すべきである。

HIV患者におけるQFT判定保留の扱いについては、結核を無治療にて経過観察中に、QFT-3Gの結果が変動する症例が多い。米国では判定として判定保留を用いておらず、今回の判定保留症例11例は、米国の基準では全例陰性となることも考慮すると、判定保留例については慎重な臨床診断と経過観察を要すると考える。

(3)本年度は2種類のIGRAの比較検討試験を施行したが、T-スポットTBの方が陰性になりやすい傾向が示唆された。(青木)

- (14) 多剤耐性結核の迅速診断・迅速隔離法の普及と自動化。
本法の感度は93.3%、特異度は99.7%と優れた結果が得られており、また多剤耐性結核の迅速なスクリーニング法としても有用であると考えられた。
- (15) 中国から日本の移民にスーパー・スプレッダー多剤耐性結核を我々は世界で初めて発見した。
(日本のみならず中国のある都市にも12%でスーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌が存在することも我々は発見)(鈴木、露口、岡田)

E. 結論

I. 日本の外国人結核

- 外国人結核対策のガイドライン（国際的な協力も含め）を策定した。東京及び全国の外国人結核（2009年～2011年）の外国人結核診療マニュアル（第二版）を策定（小林、岡田等）。また大阪市における外国人結核対策マニュアルを策定（小向、下内、岡田等）。アジア諸国との結核対策共同ガイドライン（中国、Heping 博士等と）の作成が進展中。
- 日本全国：2012年全国保健所528、結核病院262、合計790施設に2009～2011年の調査票送付（外国人結核）。90%の回答。2121例（重複なし）を解析（岡田）。外国人結核は年々増加。20代48%。国籍は中国、フィリピン、韓国の順。学生22.4%と著増。多剤耐性結核は4.4%で日本人結核0.7%に比べ6.4倍と高頻度。〔さらに（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通訳を増加（行政サービス15%）。③帰国者の減少。④治療中断・脱落者減少。（結核2012,2013, U W Conf 2012）（岡田）さらに強い感染力を持つスーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌（S・S多剤耐性結核菌：我々が世界に先駆けて発見）が日本のみでなく、中国にも存在し、S・S多剤耐性結核の患者の中国と日本の移動が示唆された。

神戸市の外国人結核（藤山理世・岡田）51名/年。20代39%。学生36%。日本語学校健診必要。
- 国立国際医療研究センターにおける外国人結核と分子疫学研究：①国際医療研究セの外国人結核、2007年以降の6年間を前後半に分けて検討。国籍別では中国が最多。韓国が減少しフィリピンが増加。脱落者は減少し治療成績は改善。外国人株で RFP 耐

性と多剤耐性率が高率。②外国人結核91株および日本人結核菌168株の全ゲノムを次世代シーケンサーで決定した。外国人由来分離株は日本人株と異なり、菌株特異的一塩基多型の数も多く、外国人由来分離株が海外から持ち込まれたことが示唆。③東京都の外国人結核対策マニュアルを作成（2013）。（小林、切替）

4. 大阪市における外国出生結核患者の発生動向

①2008～2012年に大阪府で新規登録された外国人（外国出生）結核患者を対象とした。外国人は、20代に限ると2008年13.6%から2012年29.3%へと年々増加していた。性別は、日本出生者で男性の割合が多いのとは対照的に外国人では女性が多く約半数を占めており、2012年15名（44.1%）であった。年齢の中央値は2012年27.5歳であり、ここ3年は大きな変化は見られなかった。出身国は、5年間の合計では中国・韓国・フィリピンの順に多かったが、特に近年韓国が減少し、中国の増加がみられた。また入国から5年未満で登録された者は約半数を占めていた。日本語学校生の割合は、2008年には12.1%であったが、2012年には23.5%を占めていた。これらの結果よ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大阪市の外国人結核対策マニュアル（2013）を作成。

II. 日本・中国・韓国・台湾の分子疫学研究

- 東アジアに位置する日本、中国、韓国、台湾では、多くの人々が観光・ビジネスでそれぞれの国を訪れている。その際、人の移動に伴い結核をはじめとした感染症も輸入・輸出されている可能性がある。日本では結核患者の約5%が外国出生であるが、結核菌の由来を明らかにすることは対策上重要であることから、それぞれの国内で広まっている結核菌の特徴を調べて比較することにした。東アジアでは結核罹患率が先進諸国に比べて高く、結核菌の型別では台湾を除

き北京型結核菌の割合が高いなどの特徴を持っている。各国の分子疫学担当者との協議を持ち、各国で広まっている結核菌の遺伝的系統の違いを明確にするために、次世代シーケンサーを用いた解析から報告されている一塩基多型 (SNP) 分析法を利用した型別法で結核菌の解析を行った。本研究で樹立した SNP システムは、リアルタイム PCR を利用して 23 箇所の SNP を検出するもので、結核菌を網羅的に解析することができる。今までの型別法では、北京型結核菌は NTF 領域への IS6110 の挿入の有無で、ancient 型と modern 型の 2 グループにしか分けることができなかった。しかし、本 SNP 分析システムで日本と台湾からの結核菌を分析すると、少なくとも ancient 型は 4 グループ、modern 型も 5 グループに分けることができた。このような解析により、各国で広まっている結核菌の特徴を明らかにすることができるので、今後注目する結核菌が由来した国等の推定も可能となると考えられる。

2. VNTR の MST 解析で、日本、韓国の結核菌は北京型の“祖先型”、中国は北京型の“蔓延型”、韓国は RD181 陽性、台湾は非北京型で、日、中、韓、台の結核菌は各々区分可能な発見。(加藤・前田)

Ⅲ. アジア諸国の多剤耐性結核

1. 中国・黒竜江省の結核菌の解析では 44 例中 42 例 (95%) は北京型であり、その中 2 例は新たな北京型を同定。さらに 1,230 株黒竜江省の結核菌の解析を行い、通常の抗結核剤に対する薬剤耐性株は 58.4% で MDR は 23.3%。さらに Rv0679c 点突然変異検出 multiplex PCR 法を開発し、非北京型と北京型を 100% 鑑別。(J. Clin. Mic. 2013) (服部)
2. フィリピン・マニラのサンラザロ病院の抗酸菌染色陽性菌は 100% MTB complex。Spoligotyping でマニラ型。(Clin. Dev. Imm. 2012) (服部)
3. 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-TB 12.5% が、

2 回目 22.5% と著増。これらの結核で北京型 67% と高率 (タイ平均 21%)。③ 複十字病院の結核 1958 名中外国人結核 5.7% で、そのうち多剤耐性結核患者 26% と高率。(野内)

4. 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)。② HIV 感染は、ビタミン D の M ϕ 活性化を阻害し易結核感染 (タイ)。③ ハノイ市の潜在性結核感染者では健常者より グラニューリシンの発現が低下。(Int. J. Med. 2013) ④ さらに、結核菌 (H37Rv) 殺菌後の培養液上清中の殺菌活性に関与している可能性がある dermicidin 遺伝子の発現への関与について検討した。(タイ・ベトナム 櫻田)
5. ベトナム ホーチミン市で宿主側の要因を検討。結核感受性遺伝子の候補の一つとして注目され、機能的には細胞内シグナルに対して負の制御を行う脱リン酸化酵素である dual specificity phosphatase 14 遺伝子 (DUSP14) の遺伝子多型と免疫関連遺伝子発現に関する検討を行った。免疫炎症制御に関連して注目される DUSP14 の遺伝子多型が、トランスの作用を通じて結核免疫にも関連している可能性が示された。(慶長)

Ⅳ. HIV 合併

1. 国立病院機構 (NHO) 病院 144 施設に対して調査票を送り、HIV 感染症合併結核症例数の把握と臨床データの集積を行った。① HIV 合併結核症例の解析。2007~2011 年の 5 年間で結核 20,895 例。HIV 合併結核 87 例 (0.42%) とほぼ一定。このうち多剤耐性結核 3 例。すべて男性、国籍は中国 1 例、日本 2 例で、CD4 は 100/ μ l 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。INH のみ耐性 3 例、SM のみ耐性 3 例。② 結核発病を契機に HIV 陽性と判明した症例は 61%。(永井)
2. 全国の HIV (エイズ) 診療拠点病院、結核診療医療機関 (国立病院機構を除く)、保健所を対象に、2012 年における HIV 合併結核およびそのうち多剤耐性結核症例の有無に関する調査を行った。その結果、HIV 合併結核うち多剤耐性結核はこの 1 年間で 1 例 (中国

人)のみであり、国内のHIV感染者の間で多剤耐性結核が蔓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32例のHIV合併結核症例が報告された。一方、保健所からの報告では結核新登録患者のうち0.28%がHIV合併結核であると報告された(多剤耐性結核は1例)。結核医療機関における結核入院患者に対するHIVスクリーニング検査の実施率は「ほぼ全例実施」が7施設6.9%と少なく、今後、多剤耐性結核とHIV合併の実態を正しく把握するためには、結核患者においてHIV感染の有無を確認する必要がある。(藤田)

3. ① 国際医療研究セのHIV合併結核患者129例。男性91%、24%は外国籍。12%抗結核剤耐性。多剤耐性2%。 ② HIV合併結核患者のQFT-3G診断法は有用(特異度高い): HIV149例中QFT-3G陽性7例(4.7%)。陽性全例結核。 ③ LTBI診断はQFT陽性。治療は全例INH。HIV感染者における結核症の早期診断を目指し、インターフェロン γ 遊離試験の有用性を検討した。HIV感染が判明した時点で、インターフェロン γ 遊離試験を施行することは、結核症の早期診断に有用である。CD4値50/ μ L以下の症例では、判定できない症例も認めるため、抗HIV療法による免疫能の改善で測定可能となるまで検査を繰り返し施行することが望まれる。(青木)

V. 新しい迅速診断の開発・新治療剤(化学療法剤等)の開発

1. rpoBの変異を用いて、多剤耐性結核患者の迅速分離方法を構築。6施設に普及。(鈴木、岡田、露口)
- 多剤耐性結核は世界的に問題となっている。その診断の遅れは、治療失敗につながるのみならず、他者への感染リスクの増大をももたすため、迅速な診断はきわめて重要である。我々は、多剤耐性結核のスクリーニング法としてのリファンピシン(RFP)耐性迅速診断法の有用性につき検討を行った。従来法の薬剤感受性検査をgood standardとした場合の感度は93.3%、特異度は99.7%と優れた成績が得られた。本法はRFP耐性迅速診断、ひいては多剤耐性結核の迅速なスクリーニング

法として有用であると考えられた。

2. 結核菌感染により、肺組織でヒアルロン酸が蓄積した。ヒアルロン酸合成酵素HAS1, HAS3の発現が、結核菌感染によりマクロファージや肺胞上皮細胞で亢進した。ヒアルロン酸合成酵素HAS1の遺伝子欠損マウスは結核菌感染に対して高感受性であった。(竹田)

VI. 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。

・研究代表者(岡田全司)(表1, 2, 3, 4)

- (1) 外国人結核対策のガイドライン(国際的な協力も含め)を策定した。東京及び全国の外国人結核(2009年~2011年)の外国人結核診療マニュアル(第二版)を策定(小林、岡田等)。また大阪市における外国人結核対策マニュアルを策定(小向、下内、岡田等)。アジア諸国との結核対策共同ガイドライン(中国、Heping博士等)の作成が進展中。
- (2) 日本全国:2012年全国保健所528、結核病院262、合計790施設に2009~2011年の調査票送付(外国人結核)。90%の回答。2121例(重複なし)を解析(岡田)。外国人結核は年々増加。20代48%。国籍は中国、フィリピン、韓国の順。学生22.4%と著増。多剤耐性結核は4.4%で日本人結核0.7%に比べ6.4倍と高頻度。[さらに(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通訳を増加(行政サービス15%)。
- ③帰国者の減少。④治療中断・脱落者減少。(結核2012,2013, U W Conf 2012)
- (3) 東京病院(豊田恵美子・岡田)では外国人結核50例解析。有空洞40%。多剤耐性結核2%。
- (4) 神戸市の外国人結核(藤山理世・岡田)51

名/年。20代39%。学生36%。日本語学校健診必要。

- (5) 中国からの日本移民にスーパー・スプレッダー(S・S)多剤耐性結核(MDR-TB)発見。
- (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、フィリピン Dayrit、ベトナム Thuong 博士等と確立した結核ネットワークで蓄積。

・研究分担者 (小林信之) 研究協力者 切替照雄

- ① 国際医療研究セの外国人結核、2007年以降の6年間を前後半に分けて検討。国籍別では中国が最多。韓国が減少しフィリピンが増加。脱落者は減少し治療成績は改善。外国人株でRFP耐性と多剤耐性率が高率。
- ② 外国人結核91株および日本人結核菌168株の全ゲノムを次世代シーケンサーで決定した。外国人由来分離株は日本人株と異なり、菌株特異的一塩基多型の数も多く、外国人由来分離株が海外から持ち込まれたことが示唆。
- ③ 東京都の外国人結核対策マニュアルを作成 (2013)。

・研究分担者 (下内昭) 研究協力者 松本健二、小向潤

- ① 2008~2012年に大阪市で新規登録された外国人 (外国出生) 結核患者を対象とした。外国人は、20代に限ると2008年13.6%から2012年29.3%へと年々増加していた。性別は、日本出生者で男性の割合が多いのとは対照的に外国人では女性が多く約半数を占めており、2012年15名 (44.1%) であった。年齢の中央値は2012年27.5歳であり、ここ3年は大きな変化は見られなかった。出身国は、5年間の合計では中国・韓国・フィリピンの順に多かったが、特に近年韓国が減少し、中国の増加がみられた。また入国から5年未満で登録された者は約半数を占めていた。日本語学校生の割合は、2008年には12.1%であったが、2012年には23.5%を占めていた。これらの結果よ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 大阪市の外国人結核対策マニュアル (2013) を作成。

・研究分担者 (加藤誠也) ① IS6110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23箇所のSNPを検出するためのリアルタイムPCR系を確立した。③ 今まで北京型結核菌は、modern型とancient型の2群にしか分けられなかったが、本SNPシステムで日本の株はmodern型が5グループ、ancient型は4グループに細かくグループ分けができた。

・研究分担者 (永井英明) ① HIV合併結核症例の解析。2007~2011年の5年間で結核20,895例。HIV合併結核87例 (0.42%) とほぼ一定。このうち多剤耐性結核3例。すべて男性、国籍は中国1例、日本2例で、CD4は100 μ l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。INHのみ耐性3例、SMのみ耐性3例。② 結核発病を契機にHIV陽性と判明した症例は61%。

・研究分担者 (藤田明) ① HIV合併結核を調査。全国531保健所、248結核病院 (国立病院機構を除く)、230 HIV診療拠点病院 (国立病院機構を除く) を対象。② 2007~2011年菌陽性121例 (二次調査) 中、多剤耐性結核1例 (0.8%)、INH耐性8.3%、RFP耐性が1.7% (外国人)。③ HIV抗体検査なしの結核医療機関6割。④ 結核病棟がないHIV拠点病院で排菌陽性疑い患者に個室や専用室を利用。

・研究分担者 (服部俊夫) ① 中国・黒竜江省の結核菌の解析では44例中42例 (95%) は北京型であり、その中2例は新たな北京型を同定。さらに1,230株黒竜江省の結核菌の解析を行い、通常抗結核剤に対する薬剤耐性株は58.4%でMDRは23.3%。さらにRv0679c点突然変異検出multiplex PCR法を開発し、非北京型と北京型を100%鑑別。(J. Clin. Mic. 2013) ② フィリピン・マニラのサンラザロ病院の抗酸菌染色陽性菌は100% MTB complex。Spoligotypingでマニラ型。(Clin. Dev. Imm. 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)。② HIV感染は、ビタミンDのMφ活性化を阻害し易結核感染(タイ)。③ ハノイ市の潜在性結核感染者では健常者よりグラニューリシンの発現が低下。(Int. J. Med. 2013) ④ さらに、結核菌 (H37Rv) 殺菌後の培養液上清中の殺菌活性に関与している可能性があるdermicidin遺伝子の発現への関与について検討した。

・研究分担者 (慶長直人) ベトナム ホーチミン市で宿主側の要因を検討。結核感受性遺伝子の候補の一つとして注目され、機能的には細胞内シグナルに対して負の制御を行う脱リン酸化酵素であるdual specificity phosphatase 14遺伝子 (*DUSP14*) の遺伝子多型と免疫関連遺伝子発現に関する検討を行った。免疫炎症制御に関連して注目されるDUSP14の遺伝子多型が、トランスの作用を通じて結核免疫にも関連している可能性が示された。

・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-TB 12.5%が、2回目22.5%と著増。これらの結核で北京型67%と高率(タイ平均21%)。③ 複十字病院の結核1958名中外国人結核5.7%で、そのうち多剤耐性結核患者26%と高率。

・研究分担者 (青木孝弘) ① 国際医療研究セのHIV合併結核患者129例。男性91%、24%は外国籍。12%抗結核剤耐性。多剤耐性2%。② HIV合併結核患者のQFT-3G診断法は有用(特異度高い): HIV149例中QFT-3G陽性7例 (4.7%)。陽性全例結核。③ LTBI診断はQFT陽性。治療は全例INH。HIV感染者における結核症の早期診断を目指し、インターフェロン γ 遊離試験の有用性を検討した。HIV感染が判明した時点で、インターフェロン γ 遊離試験を施行することは、結核症の早期診断に有用である。CD4値50/ μ L以下の症例では、判定できない症例も認めるため、抗HIV療法による免疫能の改善で測定可能となるまで検査を繰り返し施行することが望まれる。

・研究分担者 (竹田潔) 結核菌感染により、肺組織でヒアルロン酸が蓄積した。ヒアルロン酸合成酵素HAS1,HAS3の発現が、結核菌感染によりマクロファージや肺胞上皮細胞で亢進した。ヒアルロン酸合成酵素HAS1の遺伝子欠損マウスは結核菌感染に対して高感受性であった。

・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)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada, M., Y. Kita, T. Nakajima, S. Hashimoto, H. Nakatani, S. Nishimatsu, Y. Nishida, N. Kanamaru, Y. Kaneda, Y. Takamori, D. McMurray, E V.Tan, M L. Cang, P. Saunderson, and 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* . 9(3):515-525, 2013.
2. Kita, Y., S. Hashimoto, T. Nakajima, H. Nakatani, S. Nishimatsu, Y. Nishida, N. Kanamaru, Y. Kaneda, Y. Takamori, D. McMurray, E V.Tan, M L. Cang, P. Saunderson, E.C.Dela Cruz, and M. 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* . 9(3):526-533, 2013.
3. Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Ridruechai C, Tamura J, Aoki T, Kantipong P, Piyawarawong S, Kobayashi N, Dhepakson P, Yanai H, Yamada N, Oka S, Okada M, Khusmith S, Keicho N.: Potential function of granulysin, other related effector molecules and lymphocyte subsets in patients with TB and HIV/TB coinfection. , *International Journal of Medical Sciences*. 10(8):1003-1014. 2013.
4. 岡田全司、喜多洋子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、西松志保、木岡由美子 II 予防接種 Q&A (B) BCG100. (結核予防ワクチン; DNA ワクチン) 結核予防ワクチン (DNA ワクチン) の開発状況とその応用の可能性について教えてください。予防接種 Q&A 改訂 3 版 小児内科 2013;45 (増刊号) :281-283
5. 岡田全司、喜多洋子、橋元里実、西松志保、仲谷均、木岡由美子、西田泰子 結核の免疫反応「免疫学的機序からみた呼吸器疾患」日本胸部臨床 2013;72(12):1336-1345
6. 喜多洋子、岡田全司 ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた新規結核予防ワクチ

ン開発及び臨床応用に向けて 「結核—古くて新しい感染症—」 2013;68(11):2479-2487 最新医学

7. 橋元里実、西松志保、岡田全司 多剤耐性結核治療ワクチンと T 細胞免疫 「結核—古くて新しい感染症—」 2013;68(11):2488-2495 最新医学
8. 岡田全司.: はじめに (序論) 「結核—古くて新しい感染症—最新医学. 2013;68(11):2437-2438.
9. 岡田全司、小林信之、小出幸雄: 座談会: 結核の現状・問題点と最新の知見「結核—古くて新しい感染症—」最新医学. 2013;68(11): 2439-2450.

2. 学会発表

1. 岡田全司、喜多洋子、橋元里実、林清二、鈴木克洋、露口一成、小林信之、切替照夫、豊田恵美子、藤田明、下内昭、加藤誠也、小向潤、松本健二. 海外から輸入される多剤耐性結核の調査 (本邦における外国人結核に対する調査研究). 第 88 回日本結核病学会総会 2013 年 3 月 28 日 千葉
2. 喜多洋子、橋元里実、林清二、岡田全司. 新しい結核治療ワクチンの開発 (Hsp65+IL-12 DNA ワクチン) と他の薬剤・ワクチンとの相乗効果及びキラー T 細胞分化. 第 88 回日本結核病学会総会 2013 年 3 月 28 日 千葉
3. 喜多洋子、橋元里実、高見泰子、仲谷均、西松志保、木岡由美子、林清二、中島俊洋、吉田栄人、金田安史、E. V. Tan, P.Saunderson, E. C. Dela Cruz, 岡田全司. 新しい結核ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65+IL-12 DNA) , granulysin. 及び Ksp37 ワクチンの開発; カニクイザルを用いた解析. 第 83 回実験結核研究会 2013 年 3 月 27 日 千葉
4. 喜多洋子、橋元里実、林清二、岡田全司. 結核患者血清中及び末梢血リンパ球から産生される Granulysin や Ksp37 等による結核慢性排菌や再発の予後診断法開発. 第 88 回日本結核病学会総会 2013 年 3 月 28 日 千葉
5. 岡田全司、喜多洋子、橋元里実、林清二、鈴木克洋、露口一成、小林信之、切替照雄、豊田恵美子、藤田明、下内昭、加藤誠也、小向潤、松本健二. 海外から輸入される多剤耐性結核の調査 (本邦における外国人結核に対する調査研究). 結核. 88(2):251. 2013.
6. 岡田全司、喜多洋子、橋元里実、林清二、西松

志保、小林信之、切替照雄、豊田恵美子、藤田明、下内昭、加藤誠也、小向潤、松本健二. 海外から輸入される多剤耐性結核の調査（本邦における外国人結核に対する調査研究）. 日本呼吸器学会誌. 2:91. 2013.

7. 木岡由美子、喜多洋子、橋元里実、仲谷均、西松志保、西田泰子、林清二、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、小林信之、切替照夫、豊田恵美子、藤田明、下内昭、加藤誠也、小向潤、松本健二. 海外から輸入される多剤耐性結核の調査（2012）（本邦における外国人結核に対する調査研究）. 第111回結核病学会・第81回呼吸器学会近畿地方会

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

- ① 岡田全司、高森靖、小川一行、永田欽也
「感染症治療剤 15K granulysin」 WO 03/070268
A1
2002年

- ② 岡田全司、吉田栄人、中島俊洋、松本真
「結核ワクチン HVJ-liposome/Hsp65
DNA+IL-12 DNA」
整理番号：MED-A0504
受付番号：50501768464
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
2005年
- ③ 岡田全司、高森靖、安井正文
「感染症治療剤15K granulysin」
特許取得2008年7月4日
特許4149713号
2008年
- ④ 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)
2012年

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

外国人結核対策マニュアルの作成

外国人結核対策マニュアル(保健所向け)

- 定期健診の徹底
 - 外国人では入国後早期健診重要。外国人雇用企業、学校(大学、日本語学校など)に対し定期健診の徹底勧奨。
- 患者面接時の注意点
 - 日本語によるコミュニケーションが困難な場合、家族・友人の同席やボランティア通訳を依頼。
- 国内での治療・接触者健診の完了を目指して

外国人結核対策
マニュアル(保健所向け)

大阪市西成区保健所
下内昭
2013年

厚生労働科研
“海外から輸入される
多剤耐性結核に関する
研究”(岡田班)

外国人結核診療マニュアル(医療者向け) (全国、東京)

- 外国人結核の最近の傾向
 - 増加傾向(全体の4%が外国人)。
- 外国人結核の診療上の問題点
 - 高い薬剤耐性率(多剤耐性結核の輸入)。
- 結核高蔓延国からの移住者に対する感染者と発病者の早期発見
 - 入国時の健診(胸部レントゲン)の励行。入職時及び、接触者健診時におけるクオンティフェロン(QFT)検査の実施。
- 外国人結核に対する適切な治療体制の確立
 - 母国語で書かれた結核診療ハンドブック、在日外国人結核相談室。

外国人結核診療
マニュアル(医療者向け)

小林信之、岡田全司等
2013年

厚生労働科研
“海外から輸入される
多剤耐性結核に関する
研究”(岡田班)