

図8 東京都保健所別の外国国籍 新登録塗抹陽性結核患者数  
(東京都：2010年、全体で56名)

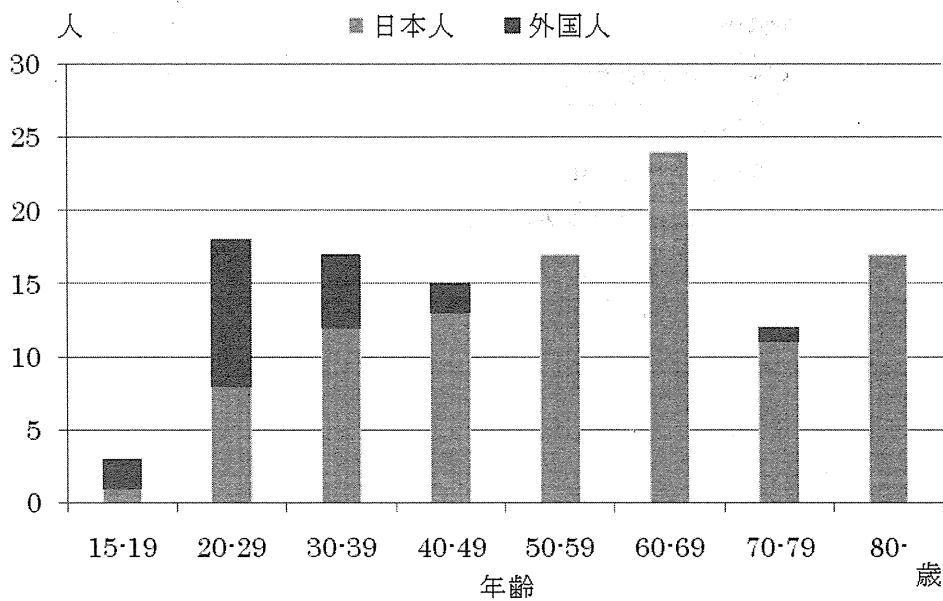


図9 新宿区における年齢別の新規登録結核患者数 (2011年：新宿保健所)

表4 新宿区における結核患者の薬剤耐性人数（2011年：新宿保健所）

|           | 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人 | 16人 | 18人   | 101人 |

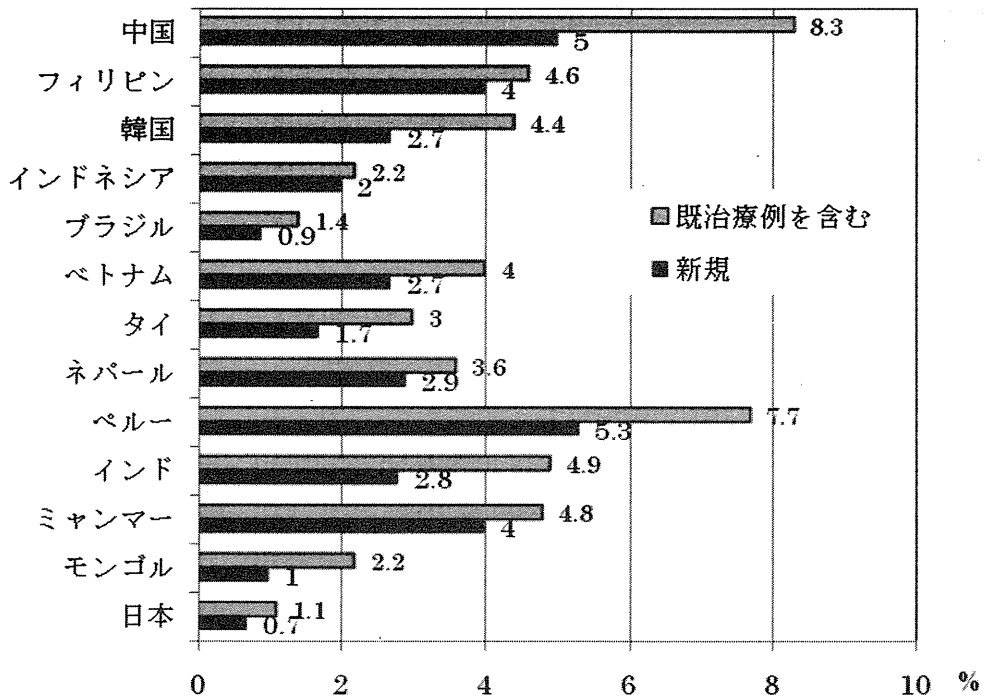


図10 結核菌の多剤耐性率

表4 通訳の利用

|    |       |         |       |
|----|-------|---------|-------|
| あり | 41.6% | 職場・学校など | 45.7% |
|    |       | 友人・知人   | 19.2% |
|    |       | 行政サービス  | 14.5% |
|    |       | ボランティア  | 4.4%  |
|    |       | その他     | 20.2% |
| なし | 58.4% |         |       |

表5 翻訳パンフレットの利用

|    |       |         |       |
|----|-------|---------|-------|
| あり | 41.1% | 中国語     | 35.7% |
|    |       | 英語      | 25.5% |
|    |       | タガログ語   | 7.1%  |
|    |       | 韓国語     | 4.1%  |
|    |       | ネパール語   | 1.3%  |
|    |       | ベトナム語   | 1.3%  |
|    |       | インドネシア語 | 0.9%  |
|    |       | ヒンズー語   | 0.7%  |
|    |       | ポルトガル語  | 0.4%  |
|    |       | その他・不明  | 23.0% |
| なし | 58.9% |         |       |

# 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) 分担研究報告書

## 多剤耐性結核と HIV 合併の実態把握と対策

研究分担者 永井英明 国立病院機構東京病院 呼吸器センター

### 研究要旨

国立病院機構 (NHO) 病院 143 施設に対して調査票を送り、2012 年 1 月 1 日～12 月 31 日の間の 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。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。結核患者における HIV 感染症合併の頻度はやや低下した。2012 年は HIV 合併多剤耐性結核を認めなかった。

### A. 研究目的

細胞性免疫が著しく低下する AIDS 患者では結核の発病リスクはきわめて高い。多剤耐性結核 (MDR-TB) を合併した場合、予後は不良である。わが国では HIV 感染者は増加傾向にあり、結核中まん延国であるわが国では HIV 感染者が結核を発病するリスクは欧米先進国に比べ非常に高いといえる。国立病院機構病院における HIV 合併結核について 2007 年より継続的に調査を行ってきた。その中で MDR-TB の実態調査を行っている。今年度も継続的実態調査を行った。

### B. 研究方法

国立病院機構 (NHO) 病院 143 施設に対して調査票を送り、2012 年 1 月 1 日～12 月 31 日の間の 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。臨床データは、年齢、性別、国籍、結核の病態、治療、免疫再構築症候群の合併、転帰等である。その中から多剤耐性結核例の抽出を試みた。

### C. 研究結果

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 (表 1)。

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 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) / $\mu$ l であり、CD4 数別の患者数の分布を見ると、CD4 数 200/ $\mu$ l 未満の症例が 7 例 (77.8%)、100/ $\mu$ 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。

結核薬による副反応について、10 例中、副反応ありは 4 例 (40%) と高頻度であった。おもな副反応は肝機能障害 (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 薬による副反応について回答があった 8 例中、副反応ありは 1 例 (12.5%) であり、結核薬による副反応よりも少なかった。

結核の治療中に ART を開始した症例は 7

表1.日本におけるHIV合併結核患者数  
—結核登録者情報調査年報—

| 年      | HIV(+)/新登録結核患者数  |
|--------|------------------|
| • 2007 | 57/25311 (0.23%) |
| • 2008 | 67/24760 (0.27%) |
| • 2009 | 52/24170 (0.22%) |
| • 2010 | 53/23261 (0.23%) |
| • 2011 | 75/22681 (0.33%) |
| • 2012 | 62/21283 (0.29%) |

結核の統計

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。

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

HIV感染症に合併した結核の頻度はやや低下した。2012年はHIV合併MDR-TBを認めなかったが、今後もHIV感染症合併MDR-TBに注意を払っていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamashita Y1, Hoshino Y, Oka M, Matsumoto S, Ariga H, Nagai H, Makino M, Ariyoshi K, Tsunetsugu-Yokota Y: Multicolor flow cytometric analyses of CD4+ T cell responses to Mycobacterium tuberculosis-related latent antigens. Jpn J Infect Dis. 66:207-215, 2013

2. 永井英明: "新しい結核感染診断検査法 T-SPOT.TBの有用性. アニムス. 19:37-42, 2014

3. 永井英明: 忘れるな!皮膚結核-真正結

核・結核疹・BCG 副反応を中心に】  
(Part4.)日本の結核の現状(総説 02)  
HIV と結核. Visual Dermatology.  
12:964-967, 2013

地方学会・第 104 回日本呼吸器学会東海  
地方学会合同学会. 教育講演：結核の現  
状と院内感染対策-見逃してはならない  
結核-. 2013 年 11 月 (浜松)

4. 永井英明: 「結核-古くて新しい感染症-」新しい診断法：HIV 合併結核と IGRA. 最新医学. 68:2467-2471, 2013
5. 永井英明: 【呼吸器感染症の实地診療 最近の臨床上の進歩と課題の克服】 实地医家が遭遇する治療上の課題の克服の実際 結核 標準治療の実際と特定治療のすすめかた. Medical Practice. 30:1783-1787, 2013
6. 永井英明: 関節リウマチ治療中に問題となる感染症 結核と非結核性抗酸菌症 結核. 化学療法の領域. 30:152-157, 2013
7. 永井英明: 明日の結核医療と人材育成への展望 結核病学会認定単位取得へ向けた研修機会の在り方. 結核. 88:790-792, 2013

## 2. 学会発表

1. 永井英明: 第 87 回日本感染症学会総会. 第 161 回 ICD 講習会. ワクチンと感染制御-肺炎球菌ワクチン-. 2013 年 4 月 (東京)
2. 永井英明: 第 65 回日本気管食道科学会学術講演会. シンポジウム：肺炎の予防-肺炎球菌ワクチン-. 2013 年 10 月 (東京)
3. 永井英明ほか: 第 67 回国立病院総合医学会. 緩和ケア病棟における AIDS 患者の受け入れの変遷と課題. 2013 年 11 月 (金沢)
4. 永井英明: 第 122 回日本結核病学会東海

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 日本、中国、韓国および台湾で分離される結核菌の 一塩基多型 (SNP) を用いた型別

研究分担者 加藤誠也 結核予防会結核研究所 副所長  
研究協力者 前田伸司 結核予防会結核研究所 抗酸菌部  
結核菌情報科 科長

### 研究要旨

東アジアに位置する日本、中国、韓国、台湾では、多くの人が観光・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会議を持ち、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。

### 研究協力者

#### 韓国

Dr. Park, Young-Kil 分子疫学部長 韓国結核研究所

#### 中国

Dr. Zhao, Yan-Lin 結核研究部長 中国疾病管理予防センター(CDC)

Dr. Mei, Jian 結核部門長 上海市疾病管理予防センター(CDC)

Dr. Gao, Qian 微生物教室 教授 上海 Fudan 大学医学部

#### 台湾

Dr. Jou, Ruwen 抗酸菌部部長 台湾疾病管理予防センター(CDC)

#### 日本

岩本朋忠 神戸市環境保健研究所

和田崇之 長崎大学熱帯医学研究所 国際保健学

### A. 研究目的

観光やビジネス等に伴う人の移動によって結核を含めた感染症がアジア地域内の国々に広まる可能性が考えられる。

欧米諸国では既に反復配列多型 (VNTR) 法を利用した標準型別システムが、フランス

パスツール研究所の Supply らによって報告されている。また、北京型結核菌が他の系統と比べて病原性が高いこと、多剤耐性菌へ変化しやすいことなどが報告されている。一方、東アジアの国々では、欧米で主流となっている遺伝型の結核菌とは異なる北京型結核菌の

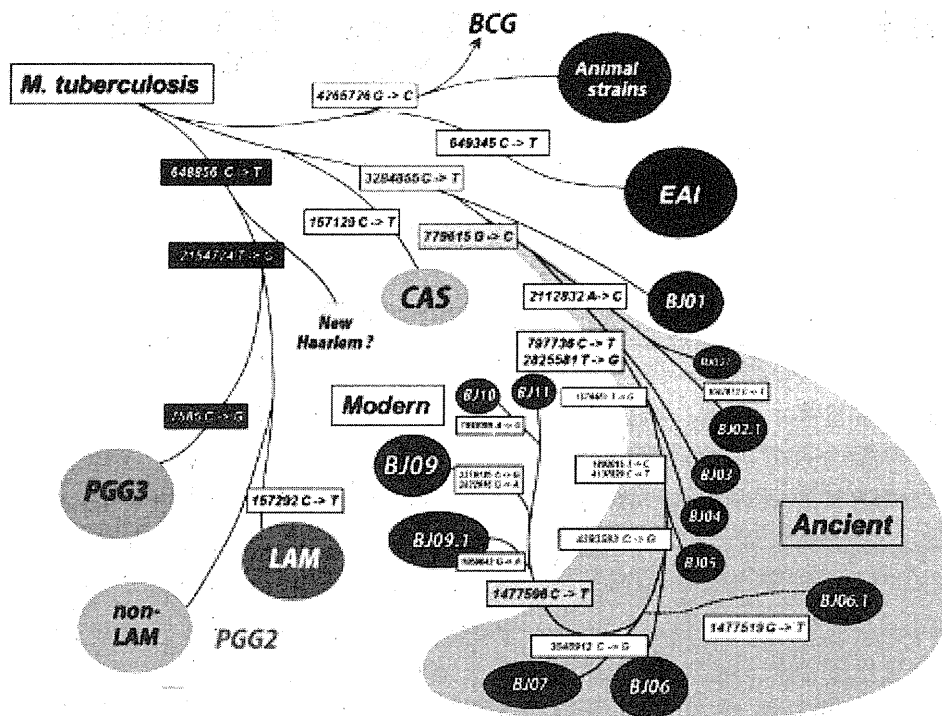


図1. SNPsを利用した結核菌の系統解析

23箇所のSNPで分析することで結核菌は21のグループに分けることができる

割合が高く、この株に対する国際標準VNTRシステムでの型別能は低いことがわかっている。そのため、東アジア諸国で共通で利用できる結核菌型別システムの構築を目指して共同研究を開始した。

昨年までの研究で共通に利用できる反復配列多型 (VNTR) 分析システム (10-locus VNTR) を樹立した。また、各国で広まっている結核菌の遺伝型を網羅的に分析し、特徴を明らかにすることで、結核菌の由来や感染国の推定などに利用できると考えられる。このための型別法として、次世代シーケンサーによる結核菌の全ゲノム解析から得られた一塩基多型 (SNP) を用いた型別法を利用した分析システムの構築を進めた。SNPは結核菌の遺伝系統に応じて発生し、蓄積されていくことからVNTRのような亜種型別ではなく、もっと安定した遺伝系統 (型別情報) を提供するものと期待される。

各国、各地域から結核分子疫学を専門とする研究者を集めて会議を開き本研究について議論を行った。東アジア国々で共通のSNP解析やVNTR分析システムを構築し、型別情報の蓄積と情報交換ができれば、例えば、各国

で広がっている多剤耐性菌や病原性の高い株の型別情報を迅速に共有することができる体制をつくることのできる。

## B. 研究方法

### リアルタイムPCRを利用したSNP分析システムの構築

次世代シーケンサーを使った結核菌株の分析から明らかになったSNP部位を遺伝系統毎に選択して、結核菌を遺伝系統的に型別するSNP分析システムを作成した (図1)。SNP部位の塩基は、リアルタイムPCRを利用した分析系で検出した。本システムを使って各国で分離された結核菌 (200株以上) の解析を行った。

### 日中韓台分子疫学研究会議

平成26年1月14-15日、東京都清瀬市、結核研究所で分子疫学担当者会議を開催した。SNP解析については、結核研究所で樹立した23か所の全系統の結核菌を網羅的に分析できるシステムを採用した。本研究所で各SNP部位の塩基検出のためのリアルタイムPCR用のプライマーやプローブ及び変異の入った



表. 北京型結核菌と非北京型結核菌を分ける 3284855 部位と  
779615 部位の SNP 解析  
各部位における SNP 分析でスポリゴタイピング結果と一致した株数と一致率

| Spoligotyping | SNP position |            |
|---------------|--------------|------------|
|               | 3284855      | 779615     |
| Beijing       | 318 (100%)   | 318 (100%) |
| non-Beijing   | 313 (98.4%)  | 318 (100%) |

陽性コントロールを準備して参加施設に送付した。

### C. 研究結果

#### 1. SNP タイピング用のプローブの型別能力の確認

リアルタイム PCR で SNP 分析する 23 箇所について、タカラバイオ (株) のサイクリングプローブあるいはライフテクノロジーズ (株) の TaqMan MGB プローブを合成した。サイクリングプローブを最初に選択し、プローブがデザインできない場合や確認実験で SNP を検出できないローカスは、MGB プローブに変更するなど再合成を試みた。そして 23 箇所すべての SNP サイトの変異を検出できる分析系を構築した。SNP 分析での野生型陽性コントロールとして H37Rv のゲノム DNA が使用できる。しかし、分析用の変異型陽性コントロールが無いので、各ローカスの変異型陽性コントロール DNA も作成した。

#### 2. SNP 解析のローサイ

北京型結核菌と非北京型結核菌を区別する SNP として今まで 3284855 を使用していた。しかし、最近、中島らによって新しい 779615 部位の SNP が報告された。どちらの SNP 部位が型別に適切か検討を行った。スポリゴタイピングで北京型と判定された 318 株と非北京型と判定された 318 株について、3284855 と 779615 の SNP 分析を行い型別しスポリゴ

タイピングの型別結果と比較した (表)。

779615 位を使った型別では、北京型と非北京型ともすべての例でスポリゴタイピング結果と一致した。一方、3284855 部位の SNP 型別では、318 株の非北京型結核菌株の内、313 株はスポリゴタイピング結果と一致したが、5 株は本部位の SNP 分析で北京型と判定され、1.6%が不一致となった。

#### 3. SNP 法による分析

日本 (東京都内: 191 株) と台湾 (210 株) で分離された結核菌について本 SNP システムで分析した。779615 位で北京型と非北京型、北京型はさらに 1477596 位の分析で ancient と modern 型のへ型別を行い、結核菌を 3 グループに分けた。各グループはさらに非北京型は 7 箇所、北京型 ancient は 10 箇所、北京型 modern は 4 箇所の SNP 部位の分析を行った。東京と台湾で分離された結核菌について、北京型 ancient と北京型 modern についてサブタイプの存在比を比較した (図 2)。

東京で分離された北京型 ancient 株は、大きく 4 グループに分けることが可能で最大グループは BJ06-II サブグループで 36.4%であった。台湾で分離された ancient 株も、4 グループに分けることが可能で最大グループは東京の場合と同じく BJ06-II で 30%であった。台湾で 20%を占めている BJ06-I と BJ07-III は日本では 2%しか存在していなか

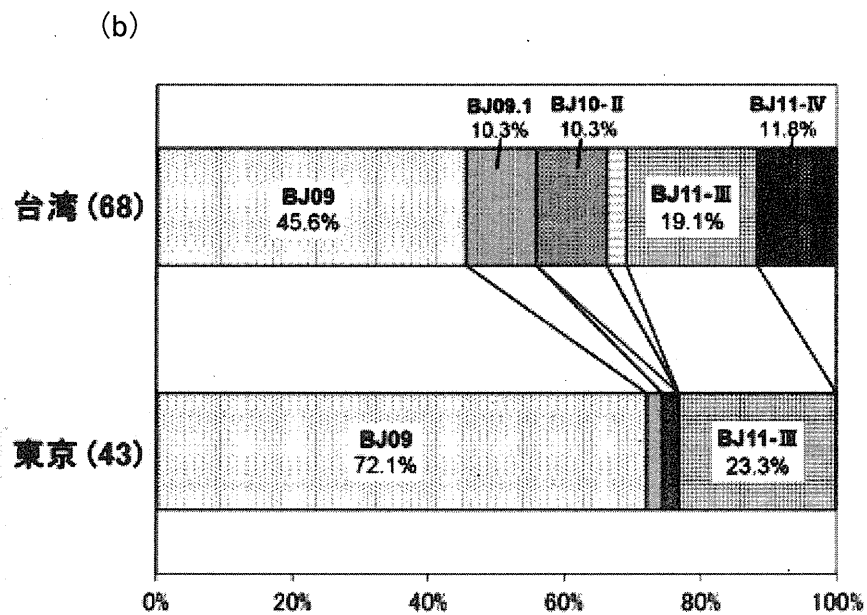
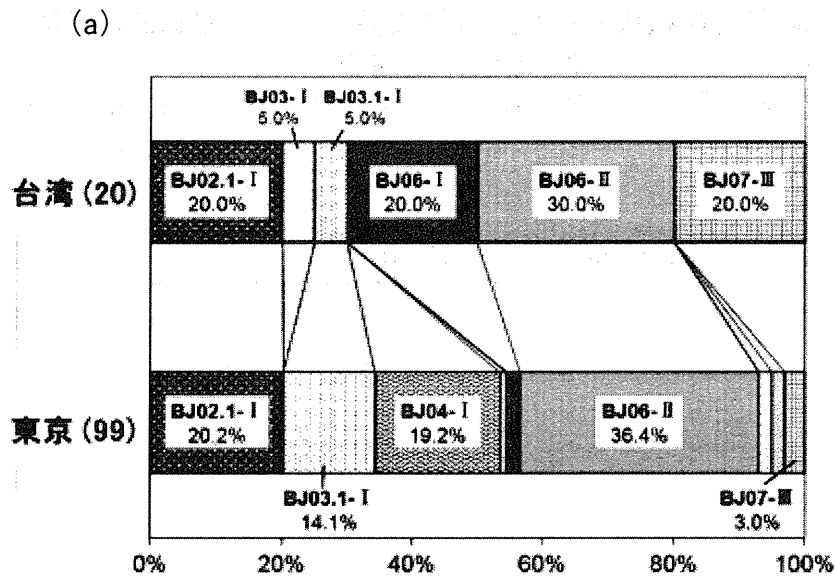


図 2. 樹立した SNP 分析システムを用いた結核菌の分析  
779615 部位と 1477596 部位の SNP を調べることで結核菌を非北京型、北京型 ancient (a)、北京型 modern (b)に分けて、それぞれのグループ毎に SNP 解析を行った。各グループ内で SNP 分析により型別できたサブグループの割合を示した。

った。また、BJ04-I グループは台湾では存在せず、日本だけで存在 (全体の 19.2%) する型の結核菌であることがわかった (図 2-a)。

日本の modern 株の分析では、BJ09 (72.1%) と BJ11-III (23.3%) の 2 グループで大部分を占めていた。台湾の modern は BJ09 型が 45.6% で最も多く、他に 4 つのサ

ブタイプが存在した。また、BJ11-IV 型は、台湾で 11.8% 占める型であるが、日本では検出されなかった (図 2-b)。同じ北京型 ancient あるいは北京型 modern のグループの結核菌でも、分離された地域によってサブタイプの種類やその割合が異なることが明らかになった。

今までの型別法では NTF 領域への IS6110

の挿入の有無で、北京型結核菌は 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。

#### 4. 会議での合意事項

本研究所で樹立した SNP 分析システムで、それぞれの地域で分離された最低 200 株の結核菌を分析しデータを 5 月までに送るということで合意が得られた。その分析のために必要なデザインしたプローブや試薬を本研究所が準備して供給することにした。

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

人の移動が活発になり、感染症が流入する可能性が高まっている。アジアの国や地域で共通で利用できる型別法（VNTR や SNP など）が開発され、それぞれの国で広まっている結核菌の特徴を明らかにできれば、結核菌が由来した国（将来的には感染した国や地域など）を推定することができると考えられる。また、近隣諸国で問題となっている病原性の高い結核菌や多剤耐性結核菌などを特定して遺伝子型情報を共有することができれば、注意すべき高病原性結核菌の流入を早期に把握するための国際的な監視システムの確立が可能となる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## 東京における外国人結核 —臨床像の推移と分子疫学解析—

|       |      |                 |           |
|-------|------|-----------------|-----------|
| 研究分担者 | 小林信之 | 国立病院機構東京病院      | 統括診療部長    |
| 研究協力者 | 切替照雄 | 国立国際医療研究センター研究所 | 感染症制御研究部長 |
|       | 秋山 徹 | 国立国際医療研究センター研究所 | 感染症制御研究部  |
|       | 加藤雅子 | 国立国際医療研究センター研究所 | 感染症制御研究部  |
|       | 菅野芳明 | 国立国際医療研究センター    | 呼吸器内科     |
|       | 高崎 仁 | 国立国際医療研究センター    | 呼吸器内科     |

### 研究要旨

外国人結核患者は結核蔓延国を母国とすることが多いため、とくに多剤耐性結核のわが国への持ち込みは新たな脅威として懸念されている。本年度の研究では、東京における外国人結核の臨床像の経年的推移を明らかにするため、2007年1月から2012年12月の6年間に国立国際医療研究センターで診療した外国人結核患者を対象として、前半(2007-2009年)と後半(2010-2012年)に分け、その臨床的特徴の推移について検討した。前半と後半を比較し、国籍別では中国が最多で変わりがなかったが、韓国が減少したのに対し、フィリピンの増加がみられた。職業では学生と主婦の減少、就労者の増加がみられ、治療成績は後半で改善し、脱落者は減少した。薬剤感受性については、外国人133名と日本人1300人の結核患者の検査結果を比較したところ、2007-2009年では外国人結核でRFP耐性率が有意に高く、2010-2012年では外国人結核で多剤耐性率が高い傾向がみられ、全体の2007-2012年を総合すると、外国人結核では日本人結核と比較してRFP耐性率と多剤耐性率が有意に高値であった。国立国際医療研究センターで分離された外国人由来91株および日本人由来コントロール168株の全配列を用いて分子疫学解析を行った結果、外国人および日本人から得られた計259株の結核菌は4つの遺伝系統に分類された。その遺伝系統における外国人由来株と日本人由来株の比率は全ての系統で有意に異なっていた。このことから、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、各コミュニティで維持されていることが示唆された。同時に、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、外国人あるいは旅行者から国内に持ち込まれる可能性が示された。

### A. 研究目的

わが国における外国人結核の割合は日本人結核とは逆に増加傾向にある。2012年より結核の統計分類が変更になり(外国生まれ、日本生まれ、不明)、2012年の外国生まれの結核患者数は1000人を超えた。外国国籍、外国生まれを合わせて外国人結核患者として扱うと、2012年の外国人患者の新登録結核患者数に占める割合は5.2%であり、若年層、とくに20歳代では37.0%にまで増加した。新規の外国人結核患者は結核蔓延国を母国とすることが多いため、とくに多剤耐性結核のわが国への持ち込みは新たな脅威として懸念

されている。実際、岡田班の第2次調査では外国人結核の4.4%が多剤耐性であり、日本人結核に比べて高率であることが明らかとなった。また、同調査では都道府県別にみて、最も多くの外国人結核が発症しているのは東京都であった。国立国際医療研究センターは東京都新宿区に位置し、東京都各地域の外国人結核患者を扱っている。本年度の研究では、東京における外国人結核の臨床像の経年的推移を明らかにするとともに、薬剤耐性について日本人結核患者と比較検討する。また、外国人結核患者が母国で感染してわが国に入学したのか、わが国で結核を感染したのかを推

定することを目的に、外国人由来結核菌の分子疫学調査を実施する。

## B. 研究方法

国立国際医療研究センターにおいて 2007 年 1 月から 2012 年 12 月の間に診療した外国人結核患者を対象として、性別、年齢、国籍、社会背景、基礎疾患、合併症、塗抹、培養、薬剤耐性、転帰などの臨床的特徴について調査した。そして、6 年間の前半（2007-2009 年）と後半（2010-2012 年）に分けて、それぞれの項目を比較検討した。結核菌の薬剤感受性に関しては、同期間における日本人結核菌株の感受性結果と比較した。東京に在住している日本人および外国人由来結核菌の網羅的分子疫学解析を目的に、外国人結核患者由来 91 株、および性別、年齢をマッチさせた日本人結核患者 168 名から分離された結核菌のゲノム DNA を抽出し、MiSeq (Illumina Inc.) を用いて全ゲノム配列を決定した。Illumina の配列の解析には CLC genomics workbench ver.6.5 (CLC bio) を用いた。*in silico* genotyping は、Gagneux S. らの定義を用いて、Indo-Oceanic (Lineage 1)、East Asian (Lineage 2 or Beijing)、East African-Indian (Lineage 3)、Euro-American (Lineage 4)、West African I (Lineage 5) および West African II (Lineage 6) の系統分類を行った (Gagneux S. *et al.*, 2006)。北京型結核菌は、NTF 領域への IS6110 の挿入および *mutT2* 遺伝子の Gly58Arg の変異の有無によって modern 型と ancestral 型に分類した。系統樹は、PhyML3.0 を用いて最尤法で作製した。

### (参考文献)

Gagneux S, DeRiemer K, Van T, Kato-Maeda M, de Jong BC, Narayanan S, Nicol M, Niemann S, Kremer K, Gutierrez MC, Hilty M, Hopewell PC, Small PM. 2006. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103:2869-2873.

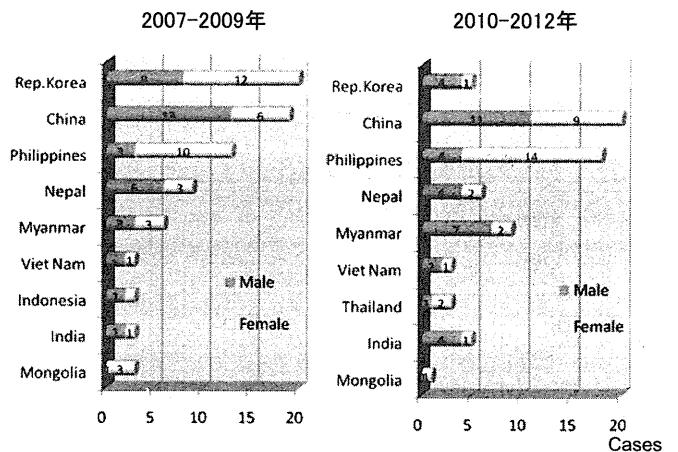


図 1 外国人結核患者の出身国別分布

### (倫理面への配慮)

外国人結核の臨床像の推移に関しては後ろ向き研究となり、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得た。外国人結核の分子疫学解析の研究計画については同センターの倫理審査委員会の承認

(NCGM-G-001467-00) を得てから開始した。

## C. 研究結果

国立国際医療研究センターで診療している外国人結核患者は 2007 年以降の 6 年間で 178 名であり、3 年ずつの前後半に分けてその臨床像について検討した。前半は 2007-2009 年で 95 例、後半は 2010-2012 年で 83 例であった。前半と後半を比較し、国籍別では中国が最多で変わりなかったが、韓国が減少したのに対し、フィリピンの増加がみられた (図 1)。性別ではフィリピンの女性の増加が目立っていた。なお、新宿区の外国人居住者数については、国籍別にみると、最近 3 年間で韓国または北朝鮮の減少、中国の増加がみられ、韓国または北朝鮮と中国がほぼ同数となり、他国と比べて圧倒的に多数であった。職業では学生と主婦が減少し就労者が増加した (図 2)。入国時期は結核診断の 1 年以内が 24% から 30% へと増加傾向であり、また、治療成績は改善し、脱落者は 5 名 (5.3%) から 3 名 (3.6%) に減少した (図 3)。薬剤感受性については、外国人 133 名と日本

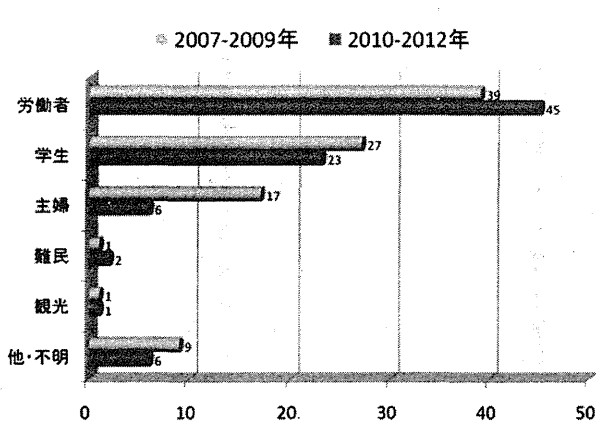


図2 外国人結核患者の職業

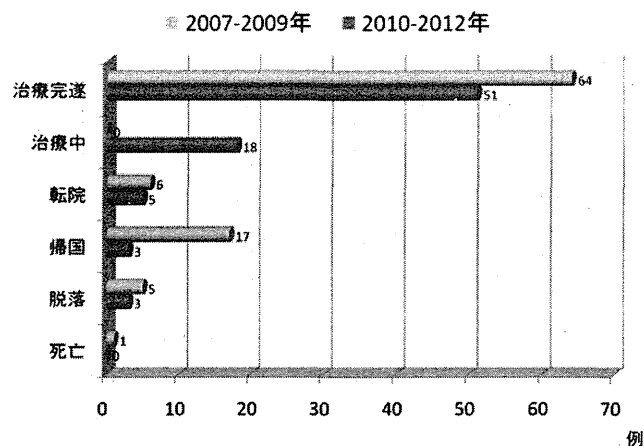


図3 外国人結核患者の治療経過

|        | 日本人 2007-2012<br>n=1300 |        | 外国人 2007-2012<br>n=133 |        | 有意確率p |
|--------|-------------------------|--------|------------------------|--------|-------|
| INH0.2 | 73                      | 5.6 %  | 6                      | 4.5 %  | 0.595 |
| RFP40  | 4                       | 0.31 % | 3                      | 2.3 %  | 0.002 |
| SM10   | 102                     | 7.8 %  | 9                      | 6.8 %  | 0.657 |
| EB2.5  | 10                      | 0.77 % | 1                      | 0.75 % | 0.983 |
| KM20   | 5                       | 0.38 % | 0                      | 0 %    | 0.474 |
| LVFX1  | 21                      | 1.6 %  | 0                      | 0 %    | 0.140 |
| INH/RF | 3                       | 0.23 % | 2                      | 1.5 %  | 0.018 |

Pearsonのχ<sup>2</sup>乗検定

表1 結核菌の薬剤耐性 日本人と外国人の比較 2007-2012年

人 1300 人の結核患者の検査結果を比較した。2007-2009 年では外国人結核で RFP 耐性率が有意に高く(p=0.003)、2010-2012 年では外国人結核で多剤耐性率が高い傾向がみられ、全体の 2007-2012 年を総合すると外国人結核では日本人結核と比較して、RFP 耐性率(p=0.002)と多剤耐性率(0.018)が有意に高値であった(表1)。

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 259 株(外国人由来 91 株、日本人由来 168 株)の全配列を決定し、得られた Illumina の配列は DDBJ に登録した (accession No. DRA001219)。本研究で解

| Lineage              | Isolates from patients |      |            |      | p-value* |
|----------------------|------------------------|------|------------|------|----------|
|                      | Foreign-born           |      | Japan-born |      |          |
|                      | n                      | %    | n          | %    |          |
| East-Asian (Beijing) | 43                     | 47.3 | 139        | 82.7 | 5.80E-09 |
| (typical Beijing)    | 29                     | 67.4 | 52         | 37.2 | 1.01E-03 |
| (atypical Beijing)   | 14                     | 32.6 | 87         | 62.8 | 1.01E-03 |
| Euro-American        | 23                     | 25.3 | 23         | 13.7 | 0.03089  |
| Indo-Oceanic         | 19                     | 20.9 | 4          | 2.4  | 1.87E-06 |
| East African-Indian  | 6                      | 6.6  | 2          | 1.2  | 0.04306  |

\* Statistical analysis done using Fisher's exact test.

表2 外国人または日本人由来の結核菌型別

析した全臨床分離結核菌 259 株は、Beijing lineage (70.3%)、Euro-American lineage (17.8%)、Indo-Oceanic lineage (8.9%)および East African-Indian lineage (3.1%)に分類された。しかし、その遺伝系統における外国人由来株と日本人由来株の比率は全ての系統で有意に異なった(表2)。特に、外国人由来株の大部分は Beijing lineage (47.3%)、Euro-American (25.3%) および Indo-Oceanic(20.9%)だったが、日本人由来株は 82.7%が Beijing lineage だった。また、Beijing lineage の中で、外国人由来株では 67%が modern 型であるのに対し、日本人由来株では 63%が ancestral 型だった。

図4は、臨床分離 259 株およびゲノム公開されている 18 株を用いた全ゲノム配列による

系統樹を示す。各灰色の楕円内の臨床株は載されている各系統 (lineage) に属した。

#### D. 考察

新宿区は東京都のなかで最も多くの外結核患者を診療しているが、外国人登録者対数が多いのがその原因と考えられる。国籍別では韓国人のコミュニティーが存るため、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結核患者は、20～30歳代の若年者が多く、割合が日本人結核患者と比較して多かったが、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、

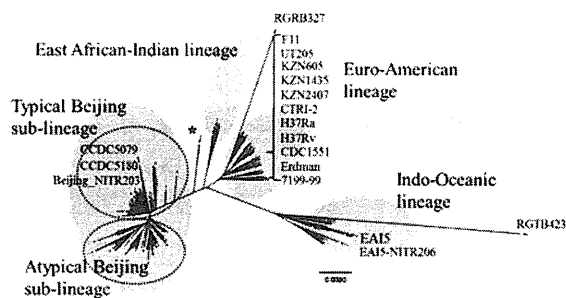


図4 全ゲノム配列による系統樹

国内に持ち込まれる可能性が示された。

#### E. 結論

東京における最近の外国人結核の特徴としては、国籍別では中国人が最多で変わらないが、韓国人の減少、フィリピン人の増加がみられ、職業では学生と主婦が減少した。治療成績は改善がみられ、治療脱落者は減少した。外国人結核菌株は日本人結核菌株と比べてRFP耐性率と多剤耐性率が有意に高かった。結核菌全ゲノム解析によって、外国人から分離される結核菌株の集団は、日本人から分離される結核菌の集団とは異なっていることが明らかになった。すなわち分子疫学上、日本在住の外国人の結核は日本人にとって一定のリスクのあることが推定される。

#### 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

1. 菅野芳明、小林信之、森野英里子、高崎仁. 当センターにおける外国人結核患者の臨床像の推移. 第53回日本呼吸器学会学術講演会、東京、平成25年4月.

2. 加藤雅子、秋山徹、小林信之、切替照雄.

Whole genome sequencing analysis of  
Mycobacterium tuberculosis isolates  
from residents in Tokyo. 第 87 回日本  
細菌学会総会、2014 年 3 月.

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 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の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まん延している状況はないと考えられた。医療機関からは合計 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)。一方、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。

## 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予後が悪いことが海外から報告され、院内集団感染事例では死亡率がきわめて高い (死亡率 72~98%)<sup>1)</sup>。国内では近年、村上・加藤ら<sup>2)</sup>、村松ら<sup>3)</sup>、千葉ら<sup>4)</sup> によって 3 本の HIV 合併結核に関する臨床検討が報告されている。それによると、外国人の割合は 17~29% であり、結核全体の外国人比率よりも多い。多剤耐性結核菌については、千葉らの報告では、2/129 例 1.6% (1996~2010 年のエイズ治療・研究開発センターにおける症例) また、全国 HIV 感染合併結核症アンケート調査報告 (2003~2006 年に診療) は 3/105 例 2.9% で認められた。そこで日本における多剤耐性結核と HIV 合併についてその実態を詳細に把握することを本研究の目的として、平成 25 年度も 23 年度からの研究を継続した。

## B. 研究方法

平成 25 年度に、全国 513 の保健所、全国 247 の結核診療医療機関 (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、国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターを含む) 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。ただし、調査機関数は統廃合・追加等のため過年度の数とは必ずしも一致しない。一次調査の結果をもとに、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)。一次調査、二次調査ともに各施設の担当者に記入を依頼し、郵送法により実施した。

一次調査の内容は以下である。

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

関連調査として、25 年度の単年度調査では、結核医療機関を対象に「結核入院患者に対する HIV スクリーニング検査の実施率 (概数) を教えてください。」と質問し、20% 区切りの選択肢による回答を求めた。

HIV 感染合併結核症例を有すると返答があった医療機関に対して、症例に関する匿名化二次調査を行った。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

## 結核医療施設数(%)

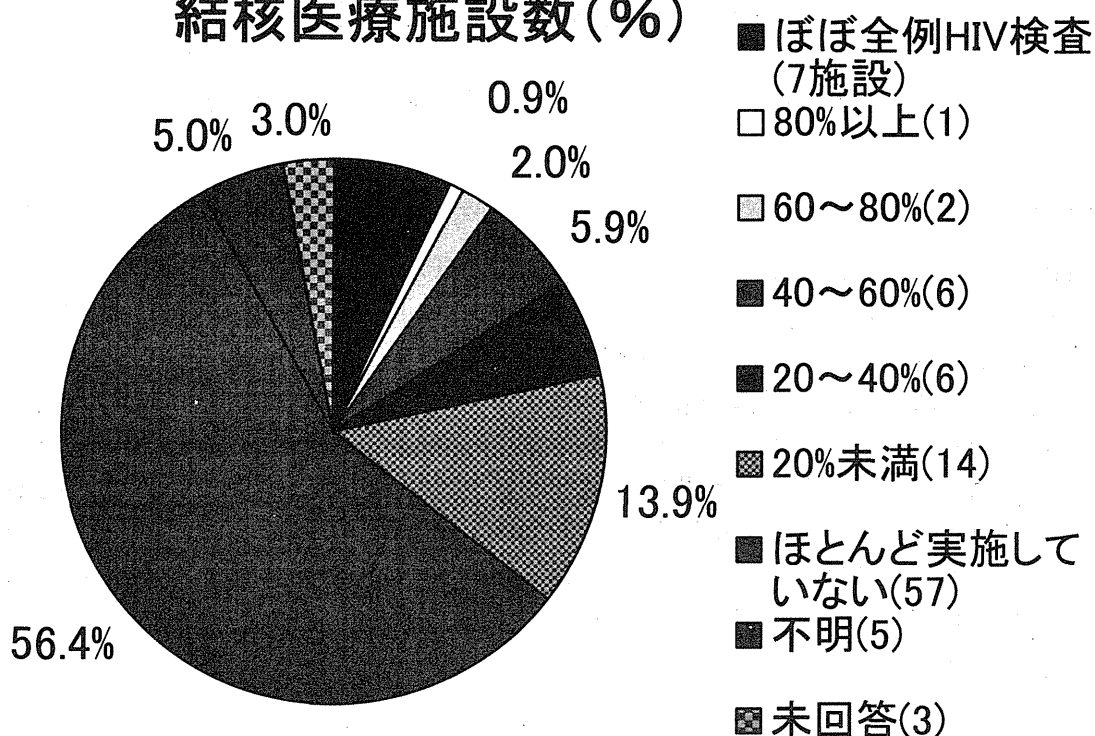


図1 結核医療機関における結核入院患者に対するHIVスクリーニング検査の実施率  
(20%区切りの選択肢による回答、施設数101)

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。

### (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、研究者分担者の所属する公益財団法人東京都保健医療公社多摩北部医療センターの倫理委員会(平成25年6月21日:受付番号25-7)にて承認を得た。

## C. 研究結果

### (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図 1 に示す。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。

#### D. 考察

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まん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。

今年度を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<sup>5)</sup>、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。

#### E. 結論

1. 多剤耐性結核と HIV 感染合併に関する 2012 年の全国症例調査では、多剤耐性結核は 1 例(中国人)であった。
2. 結核中蔓延国である日本において、多剤耐性結核と HIV 感染の合併例の報告は少なかったが、結核患者に対する HIV 抗体検査を実施していない結核医療機関が 6 割弱存在していたので、把握されていない例が存在する可能性はある。
3. 結核登録情報システムの活用により、あるいはそれを発展させて、多剤耐性結核と HIV 合併の実態を把握することは可能と考えられるが、その前提として、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る。

#### 謝辞

調査にご協力いただきました全国の保健所、結核病床を有する病院、HIV 拠点病院に深謝致します。

#### 参考文献

1. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis—The perfect storm. *J Infect Dis.* 196 (Suppl 1):S86-S107, 2007.
2. 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
3. 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
4. 千葉明生、田沼順子、橋本亜希、他: 当センターの HIV 感染者における結核症例の検討. 第 24 回日本エイズ学会学術集会口演 2010
5. Zignol M, von Gemert W, Dennis Falzon Det al. Surveillance of

anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bulletin of the World Health Organization 90:111-119D. doi: 10.2471/BLT.11.092585. 2012

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 国内学会発表

1. 藤田 明、永井英明、青木孝弘、岡田全司. 多剤耐性結核と HIV 感染合併の全国実態調査. 第 29 回日本エイズ学会学術集会口演 2013 年 11 月 (熊本)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし