

表3

5. 研究組織情報	
研究者名	分担する研究項目
岡田全司	研究の統括。 多剤耐性結核の診断・治療の確立。海外から輸入される多剤耐性結核の分子疫学と対策研究。 多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策。(国立病院機構ネットワークを活用した)
永井英明	多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策。(国立病院機構ネットワークを活用した)
加藤誠也	韓国と中国及び台湾と日本とのネットワークによる結核・多剤耐性結核分子疫学共同研究
小林信之	日本(東京・東日本)における海外から輸入される結核の実態把握および分子疫学的解析。
藤田 明	全国病院施設・保健所との連携による多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策。
服部俊夫	中国及びフィリピンとの研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の分子疫学的解析及びHIV合併結核研究。

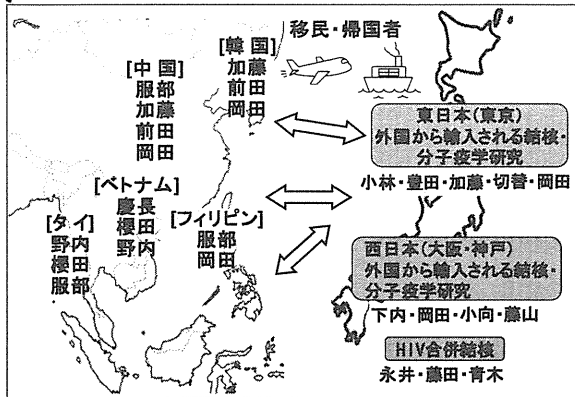
表4

5. 研究組織情報	
研究者名	分担する研究項目
下内 昭	日本(大阪・神戸・西日本)における海外から輸入される結核の実態把握及び分子疫学的解析。
野内英樹	タイ及びベトナムとの結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の分子疫学解析とHIV合併結核研究。
慶長直人	ベトナムとの結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の分子疫学・宿主要因解析。
櫻田紳策	タイ及びベトナムとのネットワーク活用による多剤耐性結核とHIV合併結核の宿主要因・分子疫学的解析。
竹田 潔	外国から輸入される多剤耐性結核治療の確立。
青木孝弘	HIVによるT細胞免疫不全解析及びHIVに合併する結核研究と対策。
鈴木克洋	国立病院機構呼吸器ネットワークを活用した多剤耐性結核の迅速診断・隔離法開発。

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. 多剤耐性結核 新しい迅速診断・入院法
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, 小向, 松本
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
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
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例解析(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。学生22%と著増。多剤耐性結核は4.4%と高頻度。日本人の6.4倍。(2) 東京(小林, 豊田): MDR-TB多し。東京都外国人結核マニュアル作成 (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。大阪市外国人結核マニュアル作成 (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IIを形成。外国人結核菌91株と日本人結核167株の全DNA解読: 外国人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、外国人株は海外から持ち込まれたことが示された。

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. さらに全23箇所のSNP検出リアルタイムPCR系を確立。
3. 今まで北京型結核菌は、modern型とancient型の2群にししか別けられなかったが、本SNPシステムで日本株はmodern型は5群、ancient型は4群に細かくグループ分けができた。

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 (Gra) 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)。潜在性結核はGra値低下発見(櫻田)。
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。国立病院機構: 結核20,845例中HIV合併結核0.4%。このうちHIV合併多剤耐性結核3.4%。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) 国立病院機構以外: HIV合併結核121例中多剤耐性0.8%。HIV抗体検査なしの結核医療機関6割(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の開発

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・露口)

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, フィリピン Dayrit博士等と、すでに確立した結核ネットワークで行った。アジア諸国との結核対策共同ガイドライン作成中。

A. 研究目的 (図1) (表5)

1. 近年、海外から輸入される多剤耐性結核が問題。
2. したがって
 - (1) 海外から輸入される多剤耐性結核 (日本の外国人結核・帰国者の結核) の分子疫学的解析 (表5、図1)
 - (2) 日本・中国・韓国・台湾の結核菌分子疫学研究
 - (3) アジア諸国の多剤耐性結核
 - (4) 多剤耐性結核とHIV合併の把握 (図1)
 - (5) 多剤耐性結核の迅速診断法・迅速治療法の確立 (図1) と多剤耐性結核の治療法 (化学療法等) の確立 (図1)
 - (6) アジア諸国の結核対策研究ネットワークを活用したアジア諸国の結核対策治療システム (図1、図2)

具体的には (図3、4、5、6、7)

- (1) 近年、日本から中国、韓国、台湾への渡航及びそれらの国からの来日者が増加している。これら人の移動に伴い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も考えられる。また、台湾を除きこれらの国々では、北京型結核菌がそれぞれの国内で広まっているという共通の地域性があり、他の地域とは異なる特徴を持っている。そこで、東アジア諸国内で共通で利用できる結核菌型別システムの構築を目的として共同研究を開始した。結核菌の型別法として、比較が難しいIS6110制限酵素断片長多型 (RFLP) 分析ではなく、迅速で容易に型別結果を比較できる反復配列多型 (VNTR) 分析法を採用した。VNTR分析では、分析ローカスの選択が分解能を決定する上で最も重要である。将来のデータベース化および型別データの比較には共通のローカスで結核菌の型別を行う必要がある。また、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。各国で既に広まっている結核菌の系統情報を調べることで、それぞれの地域の結核菌の特徴が判明すると期待される。

東アジア諸国で共通の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共有することができる。

- (2) 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も、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。分担研究 (小林) では、東京における最近の外国人結核の発病と治療の現状、および臨床像の経年的推移を把握することを目的に、国立国際医療研究センターにおいて過去6年間に診療した外国人結核の臨床像について、さらに、新宿区保健所のデータをもとに新宿区における外国人結核患者の経時的推移を含めて検討する。さらに同期間における外国人由来結核菌の薬剤耐性について日本人結核患者と比較検討する。また、東京における外国人結核の感染状況を把握し、外国人結核患者が母国で感染してわが国に入国したのか、わが国で結核を感染したのかを推定することを目的に、東京に在住している外国人結核患者から分離された結核菌の分子疫学調査を実施する。
- (3) 中国東北部 (ハルビン医科大学)、南部 (上海・復旦大学)、フィリピン (マニラ・サンラザロ病院) との共同研究を通して同地の結核菌の分子遺伝学的に特性、薬剤耐性、免疫応答性の

表5

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・25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 臨床研究センター長	研究の統括
研究分担者・研究目的		
I 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 (国立病院機構東京病院)	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)	
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)		
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	
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(研究ネットワークを活用した)		
服部俊夫 (東北大学)	中国、フィリピンの実態調査と分子疫学	
野内秀樹 (結核予防会複十字病院)	タイの結核菌分子疫学	
慶長直人 (結核研究所)	ベトナム宿主要因	
櫻田紳策 (国際医療研究セ)	タイ・ベトナム	
IV 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)	全国病院施設・保健所	
青木孝弘 (国際医療研究セ)	HIVによる免疫不全と結核	
V 多剤耐性結核に対する迅速診断		
鈴木克洋 (近畿中央胸部疾患セ)	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	
VI 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		

表6

研究方法

アジア諸国のネットワークの活用による
多剤耐性結核・HIV合併結核制御

必要性

1. 日本国内への結核流入・蔓延防止。
2. 日本の外国人結核は年々増加。集団感染。
3. 日本のHIV増加。HIV合併多剤耐性結核は難治性。
4. 多剤耐性結核の迅速診断・迅速隔離重要。
世界で50万人。莫大な費用。新治療剤必要。

解析によって日本に輸入感染症としての危険性を把握し対策を立案する。

北京/非北京型の結核菌を新たなRv0679c multiplex PCR法を用いて平易で、さらに低価格でモニターできる方法の開発を目指した。さらに

Rv0679c抗体を測定することによって血清学的に活動性結核患者と潜在性結核感染者の結核菌の遺伝子型を同定する。

フィリピンにloop isothermal amplification assay (LAMP)を導入し、その有効性を実証する。

Spoligotyping法を用いてアジアに多く流布する北京型結核菌感染をマニラにおいて確認する。各遺伝子型の特徴な免疫反応を40種以上のバイオマーカーを用いて明らかにする。さらに適切なカットオフを同定し、将来の診断方法に用いられるマーカーとマーカーの組み合わせを明示する。

- (4) 外国人結核の特定の結核菌株蔓延示唆。患者が多い新宿区の分子疫学調査が重要。

低蔓延の欧米先進諸国では結核患者の半数以上を外国出身者が占めている。これは国際交流がすすみ、人の行き来や交流のなかで起こってくる事態である。自国の高齢者が結核の半数以上を占めている日本でも、20代の結核患者では外国籍の患者が28.2%を占めており、83.4%が5年以内の発病であるという。高蔓延の母国で感染し、他国でのストレス等の要因で発病という一連の病態は納得しやすい説明である。実際には結核で入院治療する外国人患者は種々の状況で発病、診断され、治療されることは日本人の場合と変わらないが、言葉の問題や服薬支援ではより力を注ぐ必要がある。また結核の2大問題であるHIVと多剤耐性に注目し実態に迫りたい。

- (5) ①大阪市における外国出生結核患者の発生動向
2008年以降に大阪市において登録された全結核患者に占める外国人（外国出生）の割合は、全年齢でみると3%前後で大きな変化はみられなかったが、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。外国人結核対策に資するため、大阪市において外国出生結核患者の発生動向を調査した。

②日本語学校に在籍する外国出生者に対する結核健診

2013年現在大阪市には34校の日本語学校があり、うち専修学校（健診義務あり）は13校、その他（健診義務なし）は21校であった。2011年4月より、健診義務の対象となっていない者（専修学校以外の学校および専修学校のうち短期コースの者）に対する健診を実施している。

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

- (6) 生体内における結核感染の防御は細胞性免疫が担っている。したがって、細胞性免疫が低下す

るすべての疾患で結核発病のリスクは高まる。中でもCD4陽性Tリンパ球（CD4）が減少し重篤な細胞性免疫障害が生じるHIV感染症は、他の疾患に比較し桁違いに結核発病のリスクが高い。多剤耐性結核（MDR-TB）がHIV感染者に合併した場合、極めて予後不良である。

日本の結核の罹患率は人口10万対16.7（2012年）まで低下したが、欧米先進国の中には10万対4前後の国もあり、日本は結核については中蔓延国である。また、HIV感染者数は減少傾向に

なく、2012年の報告例は1400名を越えている。このような状況下では、HIV感染症合併結核の症例は減る傾向にないであろう。しかしながら、わが国におけるHIV感染症合併結核例の正確な継続的な統計はなかった。「結核の統計」では2007年のデータからHIV陽性者数を掲載するようになり、それによると毎年52-75人のHIV陽性者があり、結核患者の中での陽性率は0.22-0.33%であり、大きな変動はない。しかし、HIV陽性者の詳しい臨床的データは記載されていない。

HIV感染者に合併したMDR-TBについても正確な疫学的データはない。

国立病院機構（national hospital organization: NHO）病院は全国に143施設あり、全国の結核病床の40%以上を抱えている。NHO病院の中にはHIV拠点病院となっている病院も多い。したがって、NHO病院を対象にHIV感染症合併結核の実態調査を行うことは、わが国における両者合併例およびMDR-TB合併例の実情を把握する上できわめてふさわしいと考えられる。そこで、この研究班ではNHO病院を対象に両者合併例およびMDR-TB合併例の症例調査を継続的に行った。

- (7) 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%）。国内では近年、村上・加藤ら、村松ら、千葉らによって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た。

- (8) 結核の診断では、近年、BCGの影響を受けず、客観性のある検査であるInterferon γ Releasing Assay (以下IGRA) がツベルクリン反応に代わり行なわれるようになりつつある。

本邦では、平成22年4月1日よりIGRAの1つである第3世代クオンティフェロンTBゴールド(以下QFT-3G)が保険診療で行なえるようになった。本研究では、平成24年度にHIV感染者におけるQFT-3Gの有用性について、当院の新規HIV感染者を対象にQFT-3Gを施行し、同群における陽性率などを明らかにした。

更に、平成24年11月より同じIGRAの1つであるT-スポット TBが本邦でも保険収載され利用可能となった。QFT-3Gと比較しT-スポット Tbは感度・特異度ともに高いとされているが、本邦でHIV感染者における両検査の比較検討は施行されていない。

そこで、平成25年度は、当センターの初診HIV感染者及び抗酸菌症と確定した当センターの通院中のHIV感染者を対象とし、QFT-3GとT-スポット TBを施行することで、両検査の感度・特異度などの比較検討を行う。

以上の研究を行うことで、HIV感染者における2種類のIGRAの診断法としての有用性を明らかとすることを目標とする。HIV合併結核に関する診療ガイドライン策定の際の基礎データとなると考える。

- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) 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。外国人同士や日本人への感染伝播分析。

- (14) 多剤耐性結核の診断の遅れは、患者本人の治療失敗に加えて周囲への感染拡大につながるため、迅速な感受性検査はきわめて重要である。ジェノスカラーRif-TBは、喀痰中の結核菌に存在するRFP耐性遺伝子であるrpoB遺伝子領域の変異をラインプローブアッセイで検出することによるRFP耐性迅速診断法であり、24時間以内に結果を得ることができる。RFP耐性結核の大部分は多剤耐性結核であるため、本法は多剤耐性結核のスクリーニング法としても期待できる。我々は本法の従来法との相関、有用性につき検討した。

- (15) アジアとの多剤耐性結核・HIV合併結核の分子疫学・宿主要因研究と対策・制御。

多剤耐性結核、難治性結核患者の前向きコホートを含めた人と菌の検体バンクを活用し、日本への伝播も検討した疫学研究を目的とした。岡田班本体「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究(H23-新興一般-002)」が掲げる①海外から輸入される多剤耐性結核の分子疫学的解析、②HIV合併の把握、③多剤耐性結核の診断・治療の対応し、タイ NIH という日本が建設してアジアの中心研究機関に育てているネットワークを活用した。前岡田班時代より進めている多剤耐性結核を含む難治性結核(再発、治療失敗、慢性排菌例)患者の正常治癒例と比較した検体バンクとコホートを、日本には少ないHIV感染毎の情報も持ちながら補強し、前記の研究目的の為の疫学研究を遂行した。

- (16) ベトナム南部のホーチミン市にあるファムゴックタック病院は、ベトナム国内南北2カ所の薬剤感受性検査を実施する結核レファランスセンターのうちベトナム南部の結核対策の責任病院である。耐性結核の宿主要因の候補遺伝子の特徴的な遺伝子変異、アジア人の遺伝子分布の特徴を明らかにすることを目的として研究を実施している。エントリー基準は、薬剤感受性試験で多剤耐性結核(INH, RFP耐性)と診断された18歳以上70歳までの患者で、18か月の治療観察期間を完遂できる見通しがあり、書面同意を得たものとし、HIV陽性、悪性

腫瘍、免疫抑制剤の使用者を除外した。外来通院中の多剤耐性結核患者 58 名から血液サンプルを収集し、EDTA 添加血より血漿（血中タンパク濃度測定用）および血球（ゲノム DNA 抽出用）を得た。また RNA 安定化剤を付加して凍結した全血より total RNA を抽出した。また多剤耐性結核患者ゲノム DNA から PCR にて各種遺伝子多型を同定した。

NAT2 遺伝子タイピングは、主に 3 つの非同義置換 341T>C (rs1801280)、590G>A (rs1799930)、857G>A (rs1799931) を同定することにより、実施した。

MBL 遺伝子タイピングは、H/L, X/Y, P/Q, A/B 多型のハプロタイプ構造を確認した後、MBL の発現に関連する X/Y と A/B の 2 カ所の多型については、約 600 bp の領域を PCR 増幅して、X/Y は Btg I による消化、A/B は Ban I による消化による PCR-RFLP 法によって判定した。

MBL の血中濃度は、EDTA 採血検体も正確に測定できる市販の ELISA キット (Quantikine ELISA Human MBL R&D) によった。

血漿中のサイトカイン等、27 種類のサイトカイン等の生理活性物質 (IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF-2, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, PDGF-BB, RANTES, TNF-a, VEGF) の濃度は蛍光ビーズアレイ (Bio-Plex サスペンションアレイシステム) を用いて同時スクリーニングを行なった。

DUSP14 遺伝子タイピングは、プロモーター領域、エクソン領域を増幅し、ダイレクトシー

ケンスにより遺伝子配列を決定した。見いだされた遺伝的多型間の連鎖不平衡構造解析を行った。

(17)①潜在性結核感染における末梢血グラニュリシン発現レベルを検討し、質問紙にて調査した臨床疫学的要因と併せて解析を実施して、活動性結核の発症や再活性化におけるグラニュリシンの役割について、将来のより大規模な臨床研究の足がかりとする。

②活性型マクロファージ M-M ϕ における活性型ビタミン D₃ によるヒト型結核菌及び BCG に対する抗菌メカニズムを明らかにする。結核菌に感染した M-M ϕ が結核菌殺菌時に産生する抗菌活性因子の候補分子 dermicidin 遺伝子の発現について検討を行う。

(18) 自然免疫系は、病原体の宿主内への侵入を最初に察知し、種々の炎症・免疫応答を誘導する重要な免疫系である。最近、Toll-like receptor (TLR) ファミリーの機能解析により、自然免疫系の活性化機構が明らかになり、TLR を介した自然免疫系の活性化の生体防御における重要性が明らかになった。結核菌に対する生体防御においても、自然免疫系が結核菌の認識が重要な役割を果たす可能性が考えられる。これまでに、マウスを用いた我々の解析から、リポカリン 2 や SLPI などの分子群が、結核感染における自然免疫応答で重要な役割を担っていることが明らかになっている。本研究では、自然免疫系による結核感染防御機構を明らかにし、多剤耐性結核菌に対する、自然免疫系の活性化を利用した新規治療ワクチンの開発への基盤を提供することを目的とする。

■ FIGURE 1.1
Estimated number of new TB cases, by country, 2007

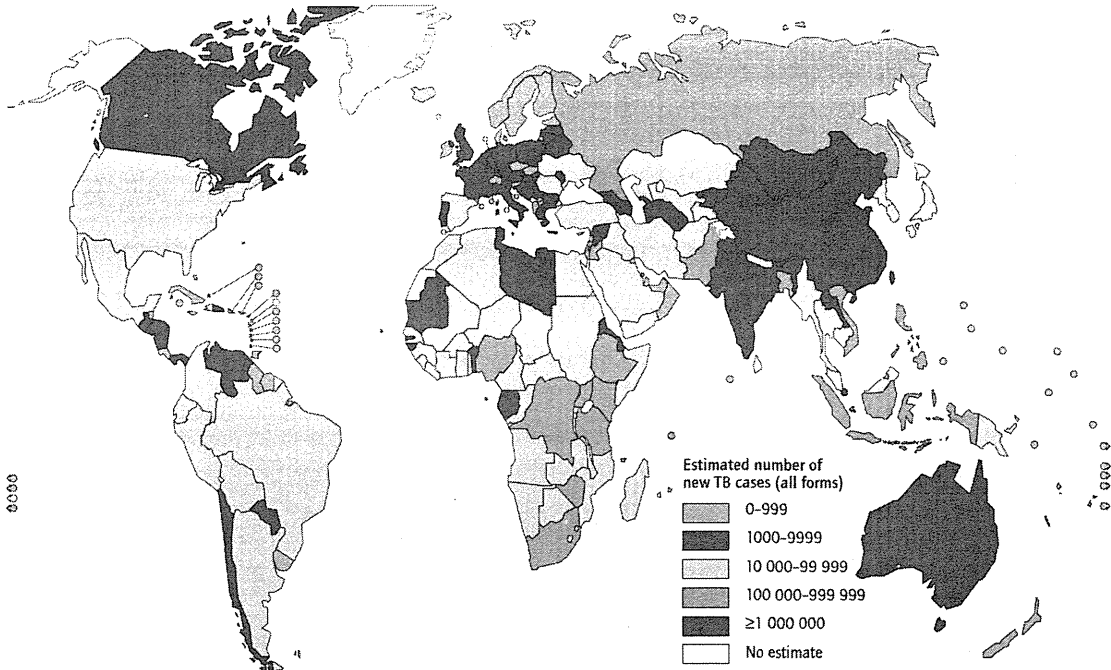


図 2

[1] 海外から輸入される多剤耐性結核
の分子疫学的解析

アジア諸国の結核菌遺伝子解析による感染伝播菌解明

【平成23～25年度計画】

中国株、韓国株、日本株、台湾株
分離可能の発見

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				○

(Kato, J. Med Micro. 2010)

1. 左表の如く日本・中国・韓国・台湾の結核菌感染では、出身国(母国)を遺伝子解析同定しうる発見をした。
2. アジア諸国20カ国(ベトナム、フィリピン、タイ、インド等)にこの遺伝子解析を応用する。
3. 多くのアジア諸国の結核菌を区分する方法を開発する。
⇒感染伝播結核菌の母国からの入国等重点対策がたてられる。

図 3

アジア各国で使えるSNPs分析法とVNTRを 組み合わせた感染菌型の解明

Line Probeアッセイの簡便鑑別キットを作製

↓

日本への結核菌輸入・蔓延防止に重要 ⇒

- ①感染伝播国での結核対策
- ②入国時チェック
- ③入国後フォロー

4. 極めて識別能が高い20個のSNPs+VNTR(10ローカス)

合計20 SNPs	{	7-SNPs	台湾が提案の非北京型結核菌の分類
		3-SNPs	上海が提案の蔓延型北京型
		10-SNPs	日本が提案の祖先型北京型
結核菌の系統分類			
		VNTR(10ローカス)	亜分類

5. アジア各国で使えるSNPs+VNTRのLine Probeアッセイの簡便鑑別キットを作製

図4

[II] 結核・多剤耐性結核とHIV合併の把握と対策

本邦で最もHIV合併結核の診療・研究を行っている

永井 Kekkaku 2009
藤田 Clin Dev Immunol 2011

- | | |
|--------------|------------------|
| 1. 永井英明 | 国立病院機構144施設 |
| 2. 藤田 明 | エイズ拠点病院・保健所との連携 |
| 3. 青木孝弘(岡慎一) | HIVによるT細胞免疫不全と結核 |

AIDS患者は健常人の170倍のリスク。本邦のHIV増加。

1. 本邦でのHIV合併結核の実態把握(全国に調査票等)。
2. HIV陽性者のQFT早期診断の確立と潜在性結核患者の早期発見。
3. 結核患者のHIVスクリーニング。
4. HIV合併結核マニュアル作成。

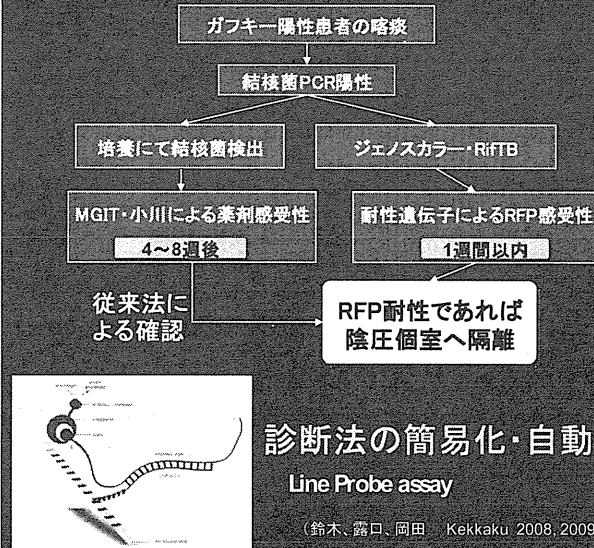
[III] アジアの多剤耐性結核とHIV合併結核の把握と分子疫学解析

1. 中国・フィリピンにおける多剤耐性結核とHIV合併結核。SNPsとVNTR法(加藤)でも解析。中国ハルビンでスーパースプレッダー多剤耐性結核菌発見したことより中国の広い地域で解析(服部)。
2. タイでのHIV合併結核の実態把握と分子疫学解析(野内)。
3. ベトナムでのHIV合併結核の分子疫学と宿主要因解析(慶長)。
4. タイ及びベトナムのHIV合併結核のバイオマーカーの開発(櫻田)。

図5

[IV] 多剤耐性結核迅速診断・迅速入院(隔離)法

迅速入院法確立



- 1.初めての発見。現在6病院。
- 2.通常の方法では診断に30日以上。本法では5日以内。
⇒多剤耐性結核の蔓延・感染をブロックできる。
- 3.これを本邦270の結核診療施設に普及。
- 4.この診断法の簡易化、自動化。

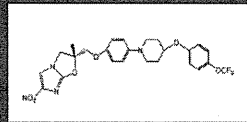
診断法の簡易化・自動化

図6

[V] 多剤耐性結核の治療(新しい化学療法剤)

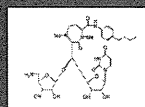
新しい化学療法剤

[A] OPC-67683
(1-4. Nitroimidazo-oxazole)



1. 臨床応用
2. ICAAC (2005岡田)
3. 現在Phase II b臨床試験

[B] CPZEN-45
(カブラザマイシン-B)



1. 前臨床試験
2. WHO にノミネート
3. 岡田特許

[C] リファブチン、リネゾリド

図7