

との連携のなかで開催される DOTS カンファレンスやコホート検討会に使われる服薬情報やリスク評価などの情報を管理するツールとして重要である。これにより保健所と医療機関の情報および問題の共有や支援の連携を図ることが可能となり、地域連携構築の推進・強化につながっていくものと考えられる。

リスク評価を服薬支援(DOTS)のタイプを決めるためだけではなく、治療開始時のリスクを軽減し治療完遂に導くための保健指導の指標とすることが重要と考えられた。服薬支援活動においては、現行の登録者情報システムの治療効果判定のアルゴリズムに加えて、より短期的・規格的な判定方式も同様に有用である。結核患者の禁煙指導においては、患者の禁煙に対する臨床・公衆衛生の指導や援助が今後、日本版 DOTS の不可欠の要素としてみます重要な課題になる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

(1) Toru MORI, Yuko YAMAUCHI :

Smoking Habit of Tuberculosis Patients in Japan. The 10<sup>th</sup> APACT Conference. August 18-20,2013, Makuhari Messe, Chiba,Japan

(2) 永田容子、山内祐子、浦川美奈子、小林典子、加藤誠也、森 亨:結核看護システム:(I)リスク評価の活用について. 第 72 回日本公衆衛生学会総会

2013 年 10 月 23-25 日, 三重

(3)山内祐子、永田容子、小林典子、加藤誠也、森 亨:結核看護システム:(II)治療成績の自動設定アルゴリズムについて. 第 72 回日本公衆衛生学会総会

2013 年 10 月 23-25 日, 三重

(4)Y Nagata, N Kobayashi, N Tanaka, F Enami,C Honda, S Kato. Collaborative work of nurses and social workers to support TB treatment among homeless in Japan. Symposium33, IUATLD2013, Oct30-Nov3, Paris

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）  
研究分担報告書

慢性排菌患者に対する治療の研究，IGRA の予測価値の  
検討と偽陰性要因の遺伝的解析

研究分担者 吉山 崇 複十字病院呼吸器センター  
研究協力者 原田 登之 免疫診断研究所

研究要旨：

慢性排菌患者に対する医療として新たな薬2剤目の検討が必要であるが、先進医療もしくはその他の方法が必要である。第三世代クオンティフェロン検査結果を把握している保健所の症例ごとにアンケート調査でその後の発病状況を検討し、発病予測に有用との情報を得た。フロロスポットを用いた免疫学的検討により治療終了結核患者群ではメモリーT細胞が多いことを示唆していると考えられた。

A.研究目的

1. 慢性排菌患者に対する医療体制を提案する。
2. 2010年に各保健所で接触者検診のため行ったQFT-3G結果ごとに、その後の発病者の有無について、保健所にアンケート調査を行い、経過追跡例についてその発病率を計算した。
2. 接触者検診第三世代クオンティフェロン(QFT-3G)結果ごとの発病率を計算する
3. 休眠期の結核感染診断法を開発することにより、高齢者等の過去の感染者に対する結核対策への貢献が期待できる
3. ELISPOT法、FluoroSpot法、結核菌特異抗原、および休眠期特異的抗原を用いサイトカイン産生パターンを解析し、結核感染状況との関連性を検討した。対象群として新規結核患者、結核治療終了者、潜在性結核感染者、および健常者の4群、それぞれ50名から採血し末梢単核球（PBMCs）を分離・凍結保存を行った。

B.研究方法

1. 慢性排菌患者への医療体制として、デラマニド登場しても、デラマニドのみでは治癒する症例がすくないこと、そのほかの薬の使用が必要なことが明らかとなっているが、ベダキリンの使用について先進医療制度を用いた併用療法が昨年の報告で考慮された。その後の薬剤の併用療法の在り方について、新たな学会情報をもとに検討した。

C. 結果

- 1.慢性排菌患者に対する新たな薬として期待されている薬のうち、デラマニドは申請中、ベダキリンの第三相試験は、9か月治療の短期化学療法として行われる可能性が高

く、その治験が日本でおこなわれる可能性については短期化学療法では医療の基準に合致せず困難と考えるが、その場合は *compassionate use* の先進医療が対応として考えられる。これらの薬の併用療法については、まだ情報がなかった。また、あらたな国内研究の実施については、慢性排菌患者数が100名以下であること、多剤耐性自体が把握されている者は年間日本全国で100例に達しないことから実施は困難と推定された。新薬の併用療法についての治験が必要であるが、患者数を検討すると、研究は困難であり、先進医療もしくはその他の方法を組む必要があると考えられた。

2. 保健所のアンケートで接触者検診としてQFT-3Gの結果が把握されている者は1469例であった。19歳以下100例、20-49歳950例、50歳以上409例、QFT3G陽性254例、判定保留158例、陰性1057例であった。うち3カ月以内に発病していたのは陽性254例中12例、判定保留158例中1例、陰性1057例中1例であった。3カ月以降経過観察されていた者は、陽性166例、判定保留107例、陰性348例で、多くの陰性判定保留者は追跡がされていなかった。追跡されていた陰性者348名中の発病者は1名(3年後)、判定保留者107名中の発病者は1名(1年後)であった。発症を確認されず経過観察されていた陽性者166例のうち、61例は潜在結核感染治療を行っておらず、105例は潜在結核感染治療を行っていたが、61例の潜在結核感染治療を行っていなかった者のうち6例(4カ月後2例、5か月後、1年後、2年後、2.5年後)が発病していた。潜在結核感染治療を行っていた105例のうち4例の発病者があった。これらは、

潜在結核感染治療中の4か月で2例、潜在結核感染治療本人の意思による中断後1例(QFT実施後2年)、潜在結核感染治療状況が完了ではないが中断でもなく詳細不明で発病1例(QFT実施2.5年後)であった。免疫抑制など発病のリスクがある者はいなかった。中断例9例中1例(11%)の発病者が居たのに対して、潜在結核感染治療を6乃至9か月完了した者88例での発病者はなかった。

3. 検討対象の4群の検体収集は終了し、今回この一部の検体を用いてサイトカイン産生応答性を検討した。結核菌抗原としてESAT-6、CFP-10、休眠期抗原 Rv2660c、およびMDP1でPBMCsを刺激後、FluoroSpot法を用いたIFN- $\gamma$ とIL-2産生応答を解析した結果、治療終了結核患者群において、ESAT-6、CFP-10に対するIL-2産生応答が、活動性結核患者群よりも高い傾向が見られた。一方、Rv2660c、およびMDP1に対するサイトカイン産生応答、特にIFN- $\gamma$ 応答は十分なシグナルが得られなかった。

#### D. 考察

1. 新薬の併用療法についての治験が必要であるが、患者数を検討すると、研究は困難であり、先進医療もしくはその他の方法を組む必要があると考えられた。

2. IGRA検査陽性者からの発病者が多かった。陰性者からの発病者も見られたが、接触後のQFT検査の後3年での発病であり遺伝子検査比較も行われておらず、検査対象となった接触による発病かどうかについてはよくわからない。また、今回の検討では、潜在結核感染治療を完了した者からの発病者はなかったが、投与中、中断者など

からの発病者が見られた。ただし、潜在結核感染治療終了後の経過観察されている者の数は100未満であったため、潜在結核感染治療終了後の経過観察の必要性については検討するには十分ではなかった。

3. 治療終了結核患者群において、ESAT-6、CFP-10 に対する IL-2 産生応答が、活動性結核患者群よりも高い傾向は、従来報告されている知見、すなわちメモリーT細胞は主に IL-2 を産生するという内容を考慮すると、治療終了結核患者群ではメモリーT細胞が多いことを示唆していると考えられる。今後凍結 PBMCs を用い、さらに解析を進め、より信頼性の高い結論を導きたい。一方では、現在使用している FluoroSpot 法における IFN- $\gamma$  の感度が十分でない可能性も示唆されたことから、FluoroSpot 法の改良も並行して検討する必要があると考えられる。また、Rv2660c および MDP1 に対するサイトカイン産生応答は、より高感度に改良されたアッセイ系で再検討したい。

#### E. 結論

1. 新薬の併用療法についての治験が必要であるが、患者数を検討すると、研究は困難であり、先進医療もしくはその他の方法を組む必要があると考えられた
2. 結核患者の接触者における第三世代 QFT 検査は発病予測に有用(発病率は陽性者10%、陰性者0.3%)だが、陰性者からの発病もあり陰性はその後の発病の可能性を除外しない。

第三世代QFT陽性者のうち、INH予防内服を完了したものの発病率は低いが、中断者

は1/9の発病で内服していない者と発病率は同じ。内服中の発病も見られている。

3. 治療終了結核患者群ではメモリーT細胞が多いことを示唆していると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし(1については、2014年の結核病学会で一部報告予定)

#### H. 知的財産権の出願登録状況

なし

結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究

(H24－新興—一般—011)

施設内感染対策に関する研究

結核感染・罹患時の基礎疾患への影響について

研究代表者 加藤誠也 公益財団法人結核予防会結核研究所 副所長

**研究要旨**

23 年度においては院内感染事件の報告数が増加していることを受けて、「結核院内（施設内）感染対策の手引き（平成 26 年版）」を策定し、結核予防会結核研究所のホームページで公開した。結核に関心が低い施設にどのように周知するかが課題である。

免疫抑制状態にある患者が結核を発病した場合、あるいは潜在性結核感染症であった場合に、それぞれの専門医が結核感染や発病時の基礎疾患治療の継続、あるいは発症予防のどのように考えているか、現状を把握する目的で調査を実施した。免疫抑制を有する領域の医師は結核対策への関心を有しているが、具体的な運用について未だ定着していないことがうかがえた。今後とも広く連携し、様々な領域の医療者に理解を得られる結核対策を行っていく必要がある。

**研究協力者**

佐々木結花（公益財団法人複十字病院  
呼吸器内科 診療主幹）

の手引き」を参考に原案を作成した。本年度は関係団体等の意見を取り入れ、最終版を策定した。

2) 結核感染・罹患時の基礎疾患への影響  
について

A. 研究目的

1) 施設内感染対策に関する研究

集団感染事例報告の集計の結果、23 年度においては院内感染事件の報告数が増加していることが明らかになった。このため、「結核院内（施設内）感染予防の手引き」を策定することとなり、前年度に、2000 年に「積極的結核疫学調査緊急研究班」（班長：森亨）が策定した「結核院内感染予防

移植、リウマチ性疾患で免疫抑制剤を使用する場合、癌治療等の免疫抑制状態にある患者が結核を発病した場合、あるいは潜在性結核感染症（以下、LTBI）であった場合に、それぞれの専門医が結核感染や発病時の基礎疾患治療の継続、あるいは発症予防のどのように考えているか、現状を把握する目的で調査を実施した。

## B. 研究方法

### 1) 施設内感染対策に関する研究

厚生労働省結核感染症課を通じて、国立大学附属病院感染対策協議会、私立医科大学病院感染対策協議会、厚生労働省精神・障害保健課、厚生労働省高齢者支援課、法務省矯正局矯正医療管理官室のコメントを収集し、内容を調整した。

### 2) 結核感染・罹患時の基礎疾患への影響について

日本移植学会認定移植可能施設責任者、日本リウマチ学会教育認定施設責任者、日本癌治療認定機構認定研修施設責任者を対象にアンケートを送付し、回収した。

## C. 結果

### 1) 施設内感染対策に関する研究

添付の「結核院内（施設内）感染対策の手引き

平成 26 年版」を策定した。平成 12 年に策定された「結核院内感染予防の手引き」から更新された点は以下のとおりである。①感染診断法がツベルクリン反応から IGRA になったこと、②「化学予防」が潜在性結核感染症になったこと、③疫学統計を更新したこと、④制度改正（結核予防法の感染症法への統合、届け出基準・医療基準・入退院基準等々の改正）、⑤学会等の指針の内容を取り込んだこと（接触者健診の手引き、潜在性結核感染症治療の手引き、医療施設内結核感染対策について）

### 2) 結核感染・罹患時の基礎疾患への影響について

回収率は日本移植学会認定移植可能施設責任者（以下移植群と略）70 名（49.0%）、日本リウマチ学会教育認定施設責任者（以

下リウマチ群と略）216 名（42.3%）、日本癌治療認定機構認定研修施設責任者（以下癌治療群と略）450 名（38.1%）であった。質問項目に対する回答割合を表に示す。

## D. 考察

### 1) 施設内感染対策に関する研究

院内（施設内）集団感染事例が一時的に増加してことを受けて、本指針を策定することとなったが、近年の院内（施設内）における集団感染は、結核病床を持つ医療機関や結核病床を持つ医療機関で発生することは少なく、高齢者施設や精神病院（認知症等の高齢者が多い）での発生が目立っている。また、過去 10 年間で塗抹陽性患者数に対する集団感染事例数でみると増えており、また、1 件当たりの発病患者数は増えている。これらは結核に対する関心の低下が大幅な発見の遅れになっていると考えられる。研修会への参加者は、結核対策に関心もっていて集団感染事件を起こす可能性が低い施設が多いものと推定されることから、本手引きの活用にあたって、周知の方法には工夫が必要である。

### 2) 結核感染・罹患時の基礎疾患への影響について

今回のアンケートでは、結核発病によって基礎疾患の治療が中止し再開なし、という施設は各群ともほとんど無く、医療の継続が図られていた。結核発病によって原疾患の治療が中断するのは各群とも 40%弱の回答があった。この期間の原疾患の増悪を予防し患者の不利益とならないよう、結核を専門とする医師も薬剤の相互作用や副作用対策、治療期間の決定など治療計画に広く協力していく必要がある。

結核発病後の治療環境については、いず

れの領域も空気感染対策の診察室や診断までの一時的な入院は可能であったが、発病後の入院加療を同施設で行うことが可能な施設はどの群でも 30%程度であった。外来も含め院内で全く結核診療ができないとの回答は少数であった。回答した多くの医療機関は高度な医療水準が保たれ感染症および院内感染対策に配慮し良好な治療環境が維持されたと推測する。

感染診断にツベルクリン反応を用いているのが、移植群 8.5%、リウマチ群 31.5%、癌治療群 4.9%と、リウマチ群で最も高く、IGRAs について十分な情報の浸透がなされていないと考えられた。「潜在性結核の治療指針」は半数以上が利用していない現状であり、今後の情報発信が必須である。

#### E. 結論

##### 1) 施設内感染対策に関する研究

「結核院内（施設内）感染対策の手引き平成 26 年版」を策定し、結核予防会結核研究所のホームページで公開した。

##### 2) 結核感染・罹患時の基礎疾患への影響

について免疫抑制を有する領域の医師は結核対策への関心を有しているが、具体的な運用について未だ定着していないことがうかがえた。今後とも広く連携し、様々な領域の医療者に理解を得られる結核対策を行っていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 院内（施設内）感染対策の手引き（平成26年版）. 結核予防会結核研究所ホームページ.

[http://www.jata.or.jp/rit/rj/院内感染予防の手引き\(平成26年版\)1.pdf](http://www.jata.or.jp/rit/rj/院内感染予防の手引き(平成26年版)1.pdf)

#### H. 知的財産権の出願登録状況

なし

表. 質問項目に対する回答割合

質問項目	移植	リウマチ	癌治療
空気感染対策			
空気感染を疑わせる患者専用の診察室有り	45.7%	44.9%	46.4%
空気感染を疑わせる患者の診察や検査の動線を別とすることが可能	35.7%	31.0%	30.2%
結核疑い患者が診断されるまで入院可能な個室または病棟あり	77.1%	74.5%	78.7%
結核患者自体の入院が可能な個室ないしは病棟あり	37.1%	31.0%	34.2%
結核患者の治療			
同施設内での入院・外来全て可能	25.7%	19.5%	19.0%
感染性がない場合のみ入院・外来とも全て可能である	54.3%	41.4%	46.7%
同施設で外来のみ可能である	8.6%	18.6%	18.8%
同施設での治療不可能	8.6%	20.5%	18.1%
結核発症時の治療と原疾患治療の関係			
原疾患治療は中断し結核治療を優先し、原疾患治療を再開しない	0%	1.0%	2.0%
原疾患治療をいったん中止し、結核治療をある程度行ってから原疾患について同様な治療を行う	22.6%	14.1%	23.4%
結核治療終了後、原疾患治療を再開する	6.5%	7.6%	8.9%
結核を発症したので原疾患治療内容を変更し継続する	38.7%	37.3%	26.1%
結核を発症したので原疾患の治療内容を変更し、結核治療後再開	9.7%	14.6%	4.1%
結核を治療した施設ないしは主治医の意見に従う	22.6%	25.3%	35.0%
LTBI への日常の対応			
原疾患治療開始前に IGRAs を用いて感染の診断を行っている	68.6%	73.1%	48.9%
原疾患治療開始前にツ反を用いて感染の診断を行っている	8.5%	31.5%	4.9%
原疾患治療前にツ反や IGRAs 陽性の場合には LTBI 治療を行う	40.0%	52.8%	26.7%
原疾患治療前にツ反や IGRAs 陽性の場合、胸部画像検査を定期的に行って発症に注意する	45.7%	50.5%	40.9%
原疾患治療開始前に全例に胸部単純エックス線撮影で結核発病の評価を行う	58.6%	68.5%	62.9%
原疾患治療開始前に全例に胸部 CT 写真で結核発病の評価を行う	27.1%	38.0%	25.6%
原疾患治療開始前に IGRAs やツ反が陰性であった患者には治療を開始後定期的に IGRAs やツ反を用いて対策を行っている	10.0%	13.0%	5.6%
LTBI と判明した場合の対処			
専門医（自院）にコンサルトする	53.1%	47.9%	31.4%
専門医（他院）にコンサルトする	10.9%	9.9%	25.7%
原疾患主治医自身で判断し治療を開始する	34.4%	36.5%	14.7%
原疾患主治医自身で判断し経過観察する	1.6%	5.7%	30.9%



質問項目	移植	リウマチ	癌治療
日本結核病学会の結核診療ガイドラインの利用について			
知っていて院内感染対策や治療について活用している	71.0%	61.7%	77.9%
知ってはいるが、活用はしていない	13.0%	24.8%	18.5%
結核診療ガイドラインを知らない	15.9%	13.6%	6.5%
「潜在性結核の治療指針」の結核病学会ホームページ掲載について			
掲載を知らない	39.1%	37.4%	30.5%
掲載を知っているが、内容を詳しくは知らない	13.2%	15.6%	19.9%
掲載を知ってはいるが読んではいない	10.3%	6.6%	5.7%
活用しようと考えている	36.8%	40.1%	46.8%

結核感染・罹患時の基礎疾患への影響について  
公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科

佐々木結花

1 はじめに

結核発病は免疫抑制宿主に偏在することは広く知られている。また、患者の回復を図る免疫反応を低下させる治療を行う場合もある。それらの治療の中で結核が発病した場合、その疾患治療の継続を専門医がどう判断するか、また、結核感染が判明した場合、同様な治療方針で継続するのか、本邦で調査された報告はない。今回、移植、関節リウマチ、癌治療の専門医療機関に、結核感染や発病時の基礎疾患治療の継続、あるいは発症予防の現状についてアンケート調査を行った。

2 対象と方法

対象は、日本移植学会認定移植可能施設責任者、日本リウマチ学会教育認定施設責任者、日本癌治療認定機構認定研修施設責任者とし、公益財団法人結核予防会複十字病院倫理委員会および結核研究所倫理委員会の承認の下、アンケートを発送した。2013年10月時点で対象者数は、日本移植学会認定移植可能施設責任者154名、日本リウマチ学会教育認定施設責任者534名、日本癌治療認定機構認定研修施設責任者1220名であった。

3 結果

回収率は日本移植学会認定移植可能施設責任者（以下移植群と略）70名（49.0%）、日本リウマチ学会教育認定施設責任者（以下リウマチ群と略）216名（42.3%）、日本癌治療認定機構認定研修施設責任者（以下癌治療群と略）450名（38.1%）と、回収率は50%に達していなかった。

院内空気感染対策として、「空気感染を疑わせる患者専用の診察室有り」は、移植群45.7%、リウマチ群44.9%、癌治療群46.4%であった。「空気感染を疑わせる患者の診察や検査の動線を別とすることが可能である」は、移植群35.7%、リウマチ群31.0%、癌治療群30.2%であった。「結核疑い患者が診断されるまで入院可能な個室または病棟の有無」は、有りが、移植群77.1%、リウマチ群74.5%、癌治療群78.7%であったが、「結核患者自体の入院が可能な個室ないしは病棟の有無」については、有りが、移植群37.1%、リウマチ群31.0%、癌治療群34.2%であった。

結核患者が生じたときの治療の場であるが、「同施設内での入院・外来全て可能である」が、移植群25.7%、リウマチ群19.5%、癌治療群19.0%、「感染性がない場合のみ入院・外来全て可能である」が、移植群54.3%、リウマチ群41.4%、癌治療群46.7%、「同施設で外来のみ可能である」が移植群8.6%、リウマチ群18.6%、癌治療群18.8%、「同施設での治療不可能」が、移植群8.6%、リウマチ群20.5%、癌治療群18.1%であった。

結核発症時の治療と原疾患治療の関係については、「原疾患治療は中断し結核治療を優先し、原疾患治療を再開しない」が、移植群 0%、リウマチ群 1.0%、癌治療群 2.0%、

「原疾患治療をいったん中止し結核治療をある程度行ってから原疾患について同様な治療を行う」が、移植群 22.6%、リウマチ群 14.1%、癌治療群 23.4%、「結核治療終了後原疾患治療を再開する」が、移植群 6.5%、リウマチ群 7.6%、癌治療群 8.9%、「結核を発症したので原疾患治療内容を変更し継続する」が、移植群 38.7%、リウマチ群 37.3%、癌治療群 26.1%、「結核を発症したので原疾患の治療内容を変更し、結核治療後再開する」が、移植群 9.7%、リウマチ群 14.6%、癌治療群 4.1%、「結核を治療した施設ないしは主治医の意見に従う」が、移植群 22.6%、リウマチ群 25.3%、癌治療群 35.0%であった。

潜在性結核感染 (latent tuberculosis infection,以下 LTBI と略) への日常の対応については、「原疾患治療開始前に IGRAs(Interferon releasing assays)を用いて感染の診断を行っている」が、移植群 68.6%、リウマチ群 73.1%、癌治療群 48.9%、「原疾患治療開始前にツベルクリン反応を用いて感染の診断を行っている」が、移植群 8.5%、リウマチ群 31.5%、癌治療群 4.9%、「原疾患治療前にツベルクリン反応や IGRAs 陽性の場合は LTBI 治療を行う」が移植群 40.0%、リウマチ群 52.8%、癌治療群 26.7%、「原疾患治療前にツベルクリン反応や IGRAs 陽性の場合は、胸部画像検査を定期的に行って発症に注意する」が、移植群 45.7%、リウマチ群 50.5%、癌治療群 40.9%、「原疾患治療開始前に全例に胸部単純エックス線撮影で結核発病の評価を行う」が、移植群 58.6%、リウマチ群 68.5%、癌治療群 62.9%、「原疾患治療開始前に全例に胸部 CT 写真で結核発病の評価を行う」が、移植群 27.1%、リウマチ群 38.0%、癌治療群 25.6%、「原疾患治療開始前に IGRAs やツベルクリン反応が陰性であった患者には治療を開始後定期的に IGRAs やツベルクリン反応を用いて対策を行っている」が移植群 10.0%、リウマチ群 13.0%、癌治療群 5.6%であった。

LTBI と判明した場合の対処であるが、「専門医(自院)にコンサルトする」が、移植群 53.1%、リウマチ群 47.9%、癌治療群 31.4%、「専門医(他院)にコンサルトする」が移植群 10.9%、リウマチ群 9.9%、癌治療群 25.7%、「原疾患主治医自身で判断し治療を開始する」が、移植群 34.4%、リウマチ群 36.5%、癌治療群 14.7%、「原疾患主治医自身で判断し経過観察する」が移植群 1.6%、リウマチ群 5.7%、癌治療群 30.9%であった。

日本結核病学会の結核診療ガイドラインの利用については、「結核診療ガイドラインを知っていて院内感染対策や治療について活用している」が、移植群 71.0%、リウマチ群 61.7%、癌治療群 77.9%、「結核診療ガイドラインについて知ってはいるが、活用はしていない」が、移植群 13.0%、リウマチ群 24.8%、癌治療群 18.5%、「結核診療ガイドラインを知らない」が移植群 15.9%、リウマチ群 13.6%、癌治療群 6.5%であった。2013年6月に出された日本結核病学会予防委員会報告「潜在性結核の治療指針」が日本結核病学会ホームページ上に掲載されていることへの認知度については、「掲載を知らない」が、移植群 39.1%、リウマチ群 37.4%、癌治療群 30.5%、「掲載を知っているが、内容を詳しくは知らない」が、移植群 13.2%、リウマチ群 15.6%、癌治療群 19.9%、「掲載を知ってはいるが読んではいない」

が、移植群 10.3%、リウマチ群 6.6%、癌治療群 5.7%、「活用しようと考えている」が、移植群 36.8%、リウマチ群 40.1%、癌治療群 46.8%であった。

#### 4 考案

院内感染対策については、メチシリン耐性ブドウ球菌をはじめとした様々な感染症で大きな問題となり、感染防止委員会、Infection control team (ICT)、Infection control doctor(ICD)、Infection control nurse(ICN)の整備が進み、診療報酬上もバックアップされている。結核感染は空気感染で伝搬し免疫抑制患者に偏在傾向があることが知られており、医療者の関心も高いと考えられる。結核は既感染者の内因性再燃による発病が高率であり、受診中あるいは入院中の患者が結核を発病し院内感染が生じる可能性がある。

今回、免疫低下を生じる基礎疾患を有する患者において、結核感染・発病が基礎疾患へ与える影響、各領域の専門医の結核対策の実態を知る目的でアンケート調査を行った。このようなアンケート調査はいまだ本邦では行われておらず、回収率は 50%未満であったが有意義であったと考えられる。

対象とした日本移植学会移植可能施設、日本リウマチ学会教育認定施設、日本癌治療認定機構認定研修施設は、本邦でその領域の専門医が所属し多数の患者の診療に当たられている施設である。結核診療に関するガイドラインについて各学会のホームページ等を参照したところ、日本移植学会では、臓器移植は活動性の全身性感染症を生じた生体間移植の場合禁忌となっている 1)-4)。脳死移植の場合、提供される時期は予想が不可能であるため、ドナー、レシピエントに精査をどの程度行っているか記載はなかった。なお、TBNET による移植レシピエントへの勧告では、緊急の移植以外では治療中の活動性結核は移植を行わない、LTBI 治療中でも INH 投与なら免疫抑制剤との相互作用がなく治療を続行する、という報告がなされている 5)。日本リウマチ学会が 2014 年に報告した生物学的製剤ガイドラインにおいては、活動性結核罹病時にはその投与は禁忌 6)であり、日本呼吸器学会による生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き 7)では、生物学的製剤投与前に結核感染の精査を行うこと、感染が診断された場合は LTBI 治療を行うことなどが記載されている。また、副腎皮質ステロイド剤等各種免疫抑制剤のインタビューフォームにおいても易感染性について言及し、投与において骨髄機能が低下する可能性がある、とある。メソトレキサートについては、添付文書の重要な基本的注意において、結核の精査について詳細に述べられており、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。と、記載されている 8)。癌診療領域は多くの臓器にまたがり、かつ、患者の年齢層も幅が広いいため、一律な対応については記載されていない。

今回のアンケートでは、結核発病によって基礎疾患の治療が中止し再開なし、という施設は各群ともほとんど無く、医療の継続が図られていた。いったん治療が中止される率は、移植群 38.8%、リウマチ群 36.3%、癌治療群 36.4%に認められ、この期間の増悪を予防し患者の不利益とならないよう、結核を専門とする医師も薬剤の相互作用や副作用対策、治

療期間の決定など治療計画に広く協力していく必要がある。

結核発病後の治療環境については、いずれの領域も空気感染対策の診察室や診断までの一時的な入院は可能であったが、発病後の入院加療を同施設で行うことが可能な施設はその群でも 30%程度であった。医療法による区分、指定医療機関の点から、全患者が結核発病後継続入院が不可能な場合がある。また外来も含め院内で全く結核診療ができないという回答をした施設は、移植群有効 69 施設中 4 施設 (5.8%)、リウマチ群 210 施設中 43 施設 (20.5%)、癌治療群 441 施設中 80 施設 (18.1%) と少数であった。高度な医療水準が保たれ感染症および院内感染対策に配慮し良好な治療環境が維持されたと推測する。

LTBI 対策については、原疾患治療開始前に IGRAs を用いて感染の診断を行っているとの返答は、移植群 68.6%、リウマチ群 73.1%、癌治療群 48.9%であった。患者全員に IGRAs を行う前に、問診や画像等から対象患者を絞ることは有用と考えられるが、結核既感染率の高い中高齢者に患者が多い関節リウマチ領域であっても、IGRAs 施行率は 73.1%であった。これは「原疾患治療開始前にツベルクリン反応を用いて感染の診断を行っている」が、移植群 8.5%、リウマチ群 31.5%、癌治療群 4.9%と、リウマチ群で最も高かったことに起因していると考えられる。すでに成人ではツ反に比し IGRAs が有用であると広く報告されているが、IGRAs について十分な情報の浸透がなされていないと考えられる。これは、「潜在性結核の治療指針」8)が日本結核病学会ホームページ上に掲載されていることへの認知度について、「掲載を知らない」、「掲載を知っているが、内容を詳しくは知らない」、「掲載を知ってはいるが読んではいない」を合わせると、移植群 62.6%、リウマチ群 59.6%、癌治療群 56.1%と半数以上が利用していない現状である。今後の情報発信が必須である。

今回のアンケート結果より、免疫抑制を有する領域の医師は結核対策への関心を有しているが、具体的な運用について未だ定着していないことがうかがえた。今後とも広く連携し、様々な領域の医療者に理解を得られる結核対策を行っていく必要がある。

本研究は平成 25 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究課題：結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究 課題番号：H24-新興-一般-011 (主任研究者 加藤誠也) の補助にて行われた。

#### 文献

- 1) 日本移植学会.生体腎移植ガイドライン.  
[http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline\\_002jinishoku..pdf](http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_002jinishoku..pdf).
- 2) 日本移植学会.生体肝移植ガイドライン.  
[http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline\\_001kanishoku.pdf](http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_001kanishoku.pdf).
- 3) 日本移植学会.生体肺移植ガイドライン.  
[http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline\\_003haiishoku..pdf](http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_003haiishoku..pdf)

- 4) 日本移植学会.生体臓器移植ガイドライン、  
[http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline\\_004..pdf](http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_004..pdf).
- 5) Dragos Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al: The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2012 ;40:990-1013.
- 6) 日本関節リウマチ学会: 関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害療法施行ガイドライン (改訂版) <https://www.ryumachi-jp.com/info/080201.html>.
- 7) 日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会: 結核症. 「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き」, 第一版, 日本呼吸器学会, 東京, 2014, 49-58.
- 8) リウマトレックス 2mg 添付文書,  
<http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00045664.pdf>.
- 9) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針, 結核. 2013; 88: 497-512.

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada M., Kita Y., Nakajima T., Hashimoto S., Nakatani H., Nishimatsu S., Nishida Y., Kanamaru N., Kaneda Y., Takamori Y., McMurray D., Tan EV., Cang ML., Saunderson P. and Cruz ECD.	The study of novel DNA vaccines against tuberculosis: Induction of pathogen-specific CTL in the mouse and monkey models of tuberculosis.	Hum Vaccines and Immunotherapeutics	9(3)	515-525	2013
Kita Y., Hashimoto S., Nakajima T., Nakatani H., Nishimatsu S., Nishida Y., Kanamaru N., Kaneda Y., Takamori Y, McMurray D., Tan EV., Cang ML., Saunderson P., Cruz ECD. and Okada M.	Novel therapeutic vaccines [(Hsp65+IL-12)DNA-, granulysin- and Ksp37-vaccine] against tuberculosis and synergistic effects in the combination with chemotherapy.	Hum Vaccines and immunotherapeutics	9(3)	526-533	2013
Hung NV, Ando H, Thuy TT, Kuwahara T, Hang NT, Sakurada S, Thanhong PH, Lien LT, Keicho N	Clonal expansion of Mycobacterium tuberculosis isolates and coexisting drug resistance in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis in Hanoi, Vietnam	BMC Research Notes	6		2013
Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Ridruechai C, Tanuma J, Aoki T, Kantipong P, Piyaworawong S, Kobayashi N, Dheepakson 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	Int J Med Sci	10 (8)	1003-1014	2013



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nguyen Thi Le Hang, Shinji Maeda, Luu Thi Lien, Pham Huu Thuong, Nguyen Van Hung, Tran Bich Thuy, Akiko Nanri, Tetsuya Mizoue, Nguyen Phuong Hoang, Vu Cao Cuong, Khieu Thi Thuy Ngoc, Shinsaku Sakurada, Hiroyoshi Endo, Naoto Keicho,	Primary Drug-Resistant Tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: Present Status and Risk Factors	PLoS One	8	1-9	2013
Wada T, Maeda S.	Multiplex agarose gel electrophoresis system for variable number of tandem repeats genotyping: analysis example using Mycobacterium tuberculosis	Electrophoresis	34	1171-1174	2013
Maeda S.	Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest x-ray and computed tomography	PLoS One	9	e85612	2014
山田博之	電子顕微鏡観察で可視化される結核菌の素顔	顕微鏡	48 (1)	51-56	2013
Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S.	Pre-fixation of virulent <i>Mycobacterium tuberculosis</i> with glutaraldehyde preserves exquisite ultrastructure on transmission electron microscopy through cryofixation and freeze-substitution with osmium-acetone at ultralow temperature.	Journal of Microbiological Methods.	96 (1)	50-55	2014
Chikamatsu K, Aono A, Yamada H, Sugamoto T, Kato T, Kazumi Y, Tamai K, Yanagisawa H, Mitarai S.	Comparative evaluation of three immunochromatographic identification tests for culture confirmation of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex.	BMC Infect Dis	14 (2)	54	2014
Hoshino A, Hanada S, Yamada H, Mii S, Takahashi M, Mitarai S, Yamamoto K, Manome Y.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> escapes from the phagosome of infected human osteoclasts reprograms osteoclast development via dysregulation of cytokines and chemokines.	Pathogens and disease	70 (1)	28-39	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chie Nakajima, Aki Tamaru, Zeaur Rahim, Ajay Poudel, Bhagwan Maharjan, Khin Saw Aye, Hong Ling, Toshio Hattori, Tomotada Iwamoto, Yukari Fukushima, Haruka Suzuki, Yasuhiko Suzuki and Takashi Matsuba	Simple multiplex PCR assay for identification of Beijing family Mycobacterium tuberculosis isolates with a lineage-specific mutation in Rv0679c	J. Clin. Microbiol.	51	2025-2032	2013
Tomotada Iwamoto, Kentaro Arikawa, Chie Nakajima, Noriko Nakanishi, Yukiko Nichiuchi, Shio mi Yoshida, Aki Tamaru, Yutaka Tamura, Yoshihiko Hoshino, Heekyung Yoo, Young Kil Park, Hajime Saito, and Yasuhiko Suzuki.	Intra-subspecies sequence variability of the MACPPE12 gene in Mycobacterium avium subsp. hominissuis.	Infect. Genet. Evol.	21	479-83	2014
Yoshitaka Tateishi, Aki Tamaru, Yoshitoshi Ogura, Mamiko Niki, Takayuki Wada, Taro Yamamoto, Kazuto Hirata, Tetsuya Hayashi, Sohkiichi Matsumoto	Whole-Genome Sequence of the Potentially Hypertransmissible Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing Strain OM-V02_005.	Genome Announcement	1(4)	e00608-e00613.	2013
永田容子	外来でのDOTS実施状況のアンケート調査について	保健師・看護師の結核の展望	101、前期	24-28	2013
加藤誠也	結核院内（施設内）感染対策の手引き平成26年版 ( <a href="http://www.jata.or.jp/rit/rj/院内感染予防の手引き(平成26年版)1.pdf">http://www.jata.or.jp/rit/rj/院内感染予防の手引き(平成26年版)1.pdf</a> )	結核研究所ホームページ			2014
永田容子, 浦川美奈子, 小林典子, 加藤誠也	結核病床における院内DOTS業務量に関する分析	結核	89(4)	495-502	2014
前田伸司, 加藤誠也	ゲノム配列に基づく結核菌群の発生と進化	最新医学	68	2503-2507	2013
加藤誠也	低まん延時代におけるわが国の結核医療体制の展望	公衆衛生	77(4)	270-273	2013

## IV 研究成果の刊行物・別刷

# The study of novel DNA vaccines against tuberculosis

## Induction of pathogen-specific CTL in the mouse and monkey models of tuberculosis

Masaji Okada,<sup>1,\*</sup> Yoko Kita,<sup>1</sup> Toshihiro Nakajima,<sup>2</sup> Satomi Hashimoto,<sup>1</sup> Hitoshi Nakatani,<sup>1</sup> Shiho Nishimatsu,<sup>1</sup> Yasuko Nishida,<sup>1</sup> Noriko Kanamaru,<sup>1</sup> Yasuhumi Kaneda,<sup>3</sup> Yasushi Takamori,<sup>4</sup> David McMurray,<sup>5</sup> Esterlina V. Tan,<sup>6</sup> Marjorie L. Cang,<sup>6</sup> Paul Saunderson<sup>6</sup> and E.C. Dela Cruz<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Clinical Research Center; National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center; Kitaku, Sakai Japan; <sup>2</sup>Ikeda Laboratory; GenomIdea, Inc.; Midorigaoka, Ikeda; <sup>3</sup>Division of Gene Therapy Science; Graduate School of Medicine; Osaka University; Suita, Osaka Japan; <sup>4</sup>Department of Periodontology; Tsurumi University School of Dental Medicine; Tsurumi, Tsurumiku Japan; <sup>5</sup>System Health Center; College of Medicine; Texas A&M University; College Station, TX USA; <sup>6</sup>Leonard Wood Memorial Institute; Cebu, Philippines

**Keywords:** tuberculosis, vaccines against tuberculosis, CTL, monkeys, mice, HVJ-Envelope, HSP65 DNA+IL-12 DNA Vaccine, granulysin vaccine, Ksp37

**Abbreviations:** CTL, cytotoxic T cell; Ksp37, Killer-specific secretory protein of 37kDa; 15K granulysin, 15 kilodalton granulysin; HVJ, hemagglutinating virus of Japan; MDR-TB, multi-drug resistant tuberculosis; TB, *Mycobacterium Tuberculosis*

**Results:** HSP65 + IL-12 DNA vaccine showed higher protective efficacy compared with BCG in both mouse and monkey models of TB. It induced the TB-specific CTL in the mouse model of TB, while little level of activity was observed after the injection of BCG. It also showed strong therapeutic efficacy against MDR-TB. In the monkey model, the vaccine augmented the production of IFN- $\gamma$  and IL-2 from PBL and the therapeutic effect was correlated with the level of IL-2. We next evaluated the potential of DNA vaccine encoding a granulysin, which is an important defensive molecule expressed by human T cells. We found that granulysin-encoding vaccine induced the differentiation of the CTL in vitro and in vivo. It also showed therapeutic efficacy against TB in the monkey as well as the mouse model. The DNA vaccine encoding a Ksp37 also induced the TB-specific CTL in vitro and in vivo in the mouse model. It augmented the production of IL-2, IFN- $\gamma$  and IL-6 from T cells and spleen cells. A synergistic effect on the activation of the TB-specific CTL was observed by the combination of Ksp37 DNA vaccine with granulysin DNA vaccine.

**Purpose and Methods:** Emergence of the multi-drug resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* (TB) is a big problem in the world. We have developed novel TB vaccines [DNA vaccines encoding HSP65 + IL-12, granulysin or killer-specific secretory protein of 37kDa (Ksp37)] using Hemagglutinating virus of Japan -envelope (HVJ-E). It is suggested that the activity of the TB-specific CTL is one of the most important factor for the resistance to TB and immunity for TB in chronic human TB disease. Therefore, we examined the level of activation of the TB-specific CTL after the administration of these vaccines.

**Conclusion:** These data indicate that our novel vaccines (HSP65 + IL-12 DNA, granulysin and Ksp37) have a capability to activate the TB-specific CTL and will be very strong protective and therapeutic vaccines against TB.

### Introduction

Tuberculosis is a major global threat to human health, with about 2 million people dying every year from *Mycobacterium tuberculosis* (TB) infection. The only tuberculosis vaccine currently available is an attenuated strain of *Mycobacterium bovis* BCG (BCG), although its efficacy against adult TB disease remains controversial. Furthermore, multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and extremely drug resistant TB (XDR-TB) are

becoming big problems in the world. It has been reported that a cytotoxic T-lymphocyte (CTL) is activated during the induction of host protective immune responses to TB.<sup>1-4</sup> In such circumstances, the development of therapeutic vaccine against TB as well as prophylactic vaccine against TB is expected. Therefore, we have recently developed a novel TB vaccine, a DNA vaccine expressing mycobacterial heat shock protein 65 (HSP65) and interleukin-12 (IL-12) delivered by the hemagglutinating virus of Japan (HVJ)-liposome (HSP65 + IL-12/HVJ). This vaccine

\*Correspondence to: Masaji Okada; Email: okm@kch.hosp.go.jp

Submitted: 10/10/12; Accepted: 10/24/12

<http://dx.doi.org/10.4161/hv.23229>