

今回実施した調査では自己退院、強制退院、転院患者した 38 人のうち 36 人は、退院後の治療継続がされていたことから、入院中からの医療機関と保健所の連携および情報の共有の必要性が示唆された。

#### 10) 服薬支援看護ワークショップおよび薬局との外来・薬局 DOTS のあり方検討会

服薬支援看護ワークショップや薬剤師・看護師・保健師が参加する「外来・薬局 DOTS のあり方検討会」は、「地域 DOTS を円滑に進めるための指針」(案)を検討・作成する上で大変貴重な機会となった。

#### (12) 薬剤耐性の実態調査

療研調査から得られた耐性結核菌情報は日本のナショナルデータと認識されている。しかし、系統的なサンプリング方法を採用していないため、データとしての代表性が常に問題視されてきた。薬剤感受性試験を適切に精度保証した病原体サーベイランスシステムが確立されることが望ましい。

#### (13) 施設内感染対策に関する研究

近年、高齢者施設や精神病院(認知症等の高齢者が多い)での集団感染の発生が目立っている。リスクがあるにも関わらず、結核に対する関心の低下が大幅な発見の遅れの原因になり集団感染発生に至っていると思われる。本手引きの活用にあたって、研修会のみならず、一般の医療機関への周知の方法に工夫が必要である。

#### (14) 結核感染・罹患時の基礎疾患への影響について

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免疫低下を来す疾患を診療する医療機関の医師と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。回答した多くの医療機関は高度な医療水準が保たれているため、感染症および院内感染対策

に配慮した良好な治療環境が維持されたと推測する。潜在性結核感染症治療の考え方については、さらなる情報発信が必須である。

#### (15) 低まん延化に向けての患者発見対策に関する研究

スクリーニングとして定期健診、外国出生者健診、接触者健診、治療終了後の経過観察を患者発見方法として整合性に配慮しながら、強化と効率化の観点から整理する必要がある。

定期健診については対象者の絞り込みと受診率の確保等の強化が必要である。外国出生者に対するスクリーニングの対象・実施時期及び方法を検討の上、早期に実施が望まれる。接触者健診については実施状況の評価法の開発とそれに基づく技術支援が必要である。医療機関における患者発見のためには情報提供、特に一般の医療機関や国民の情報伝達方法の検討が必要と思われる。治療終了後の経過観察については再発・発病及び発見率の観点から対象の選定方法の検討が必要と考えられる。

#### (16) インターフェロン $\gamma$ 遊離試験陽性率に関する研究

今回の結果を低まん延地域における接触者健康診断における全対象者の QFT-3G 陽性率と比較すると、20 歳代、30 歳代で若干低い数値になっているが、本研究では当該接触者健診で感染を受けた人を除外しているためと思われる。40 歳代以上では大きな違いがなかったのは、今回は全国の一般人口を対象にしているため既感染者が含まれていることと感染者が除外されていることが相殺されて、同様の数値になった可能性がある。ただし、本調査は感染リスクが低い対象とはいえ、接触者健診のデータを使っていることから、感染を受けた者が混入している可能性は否定できない。

2010 年の推定既感染率との比較では、高齢層の IGRA 陽性率は推定既感染率の概ね 3-4 割程度であった。

本調査結果は高齢者が多く含まれる接触者健診において、集団感染の有無の判断に有用なデータとなることが期待される。

#### E. 結論

本研究班は革新的な診断・治療法及び対策の開発に寄与することを大きな目的としている。

多剤耐性結核・超多剤耐性結核の治癒率向上を目指した新抗結核薬を用いた画期的な治療法の開発については、有効性が明らかにされ否方薬剤の効果の検証と世界的なレジメン開発の情報を整理することによって、今後、日本発の新抗結核薬であるデラマニドを活用した治療の実施に結実させたいと考えている。

治療開始後の感染性の評価については、根幹となる技術開発を進めており、次期 AMED 研究で継続となる。

結核菌の感染性・病原性・特性の解明・評価については、ゲノム解析、形態的アプローチとも、論文発表の成果があった。

結核の発病要因・宿主要因の評価・解明については miRNA の機能が解明されつつあり、次期 AMED 研究で継続となる。

小児結核医療については IGRA の診断特性の向上及び新しい感染診断法の可能性が明らかになった。また、少なくなった小児結核の症例及び接触者健診の手引きにつながる事例の集積が進められた。

地域連携の評価推進、DOTS 評価指標の検討については DOTS 実施率の設定とその Q&A の開発を通して国の対策に直接裨益した。

薬剤耐性調査については、新方式での実施が開始された。

スクリーニングに関するレビューは今後の対策の検討資料として活用されることを期待している。

以上のように、当初の本研究班の目標に対して各研究分担者は着実な成果を上げており

いくつかは成果として論文化されており、国対策に直接役立てられている。また一部は次期 AMED 研究で継続することによって、対策に活用される技術に結実することが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文

1. 森 亨, 御手洗聡, 吉山 崇. 近年の日本における多剤耐性結核患者の特性 結核 2012; 87: 565-575.
2. 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 御手洗聡. GenoType<sup>®</sup> MTBDRsl による結核菌の Fluoroquinolone, Aminoglycoside 及び Ethambutol 感受性検査に関する精度評価 結核 2012; 87: 641-647.
3. Nagai Y, Iwade Y, Hayakawa E, Nakano M, Sakai T, Mitarai S, Katayama M, Nosaka T, Yamaguchi T. High resolution melting curve assay for rapid detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Chemother. 2013; 19(6): 1116-25.
4. Mitarai S. Current situation of tuberculosis in Japan and requirement for new vaccine. Vaccine. 2014 Jan; 32(2): 304-305.
5. Ueyama M, Chikamatsu K, Aono A, Murase Y, Kuse N, Morimoto K, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Yoshimori K, Kudoh S, Azuma A, Gemma A, Mitarai S. Sub-speciation of *Mycobacterium tuberculosis* complex from tuberculosis patients in Japan. Tuberculosis (Edinb). 2014 Jan; 94(1): 15-9.
6. Tuberculosis Research Committee (RYOKEN). Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Japan. Int

- J Tuber Lung Dis 2015; 19(2): 157-162.
7. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, Okuda Y, Takashima T, Kamimura S, Fujio Y, Kawase I: NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment or tuberculosis: A randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(5): 1091-1101
  8. Yoshida S, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Tomita M, Okada M, Hayashi S, Iwamoto T and Saito H: Further isolation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and subsp. *bolletii* in different regions of Japan and susceptibility of these isolates to antimicrobial agents. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013; 42: 226-231.
  9. Yoshida S, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Tomita M, Okada M, Shimada R and Hayashi S. Rapid identification of strains belonging to the *Mycobacterium abscessus* group through *erm(41)* gene pyrosequencing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014 Jul; 79(3): 331-336.
  10. Yoshida S, Arikawa K, Tsuyuguchi K, Kurashima A, Harada T, Nagai H, Suzuki K, Iwamoto T and Hayashi S. Investigation of the population structure of *Mycobacterium abscessus* complex strains using 17-locus variable number tandem repeat typing and the further distinction of *Mycobacterium massiliense* *hsp65* genotypes. *J Med Microbiol* 2015; 64(3): 254-261
  11. 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.
  12. 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.
  13. Hijikata M, Shojima J, Matsushita I, Tokunaga K, Ohashi J, Hang NTL, Horie T, Sakurada S, Hoang NP, Thuong PH, Lien LT, Keicho N. Association of IFNGR2 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among the Vietnamese. *Hum Genet* 131 (5): 675-682, 2012.
  14. Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Hang NT, Sakurada S, Kobayashi N, Hijikata M, Thuong PH, Lien LT. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation. *PLoS One* 7 (6): e38703, 2012.
  15. Kobayashi K, Yuliwulandari R, Yanai H, Naka I, Lien LT, Hang NT, Hijikata M, Keicho N, Tokunaga K. Association of TLR polymorphisms with development of tuberculosis in Indonesian females. *Tissue*

Antigens 79 (3): 190-197, 2012.

16. Sakurada S, Hang NT, Ishizuka N, Toyota E, Hung LD, Chuc PT, Lien LT, Thuong PH, Bich PT, Keicho N, Kobayashi N. Inter-rater agreement in the assessment of abnormal chest X-ray findings for tuberculosis between two Asian countries. *BMC Infect Dis* 12 (1): 31, 2012.
17. Sapkota BR, Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Ieki R, Kobayashi N, Toyota E, Nagai H, Kurashima A, Tokunaga K, Keicho N. Association of SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms with pulmonary Mycobacterium avium complex (MAC) infection. *Hum immunol* 73 (5): 529-536, 2012.
18. Hang NTL, Maeda S, Lien LT, Thuong PH, Hung NV, Thuy TB, Nanri A, Mizoue T, Hoang NP, Cuong VC, Ngoc KTT, Sakurada S, Endo H, Keicho N. Primary drug-resistant tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: present status and risk factors. *PLoS One* 8 (8): e71867, 2013.
19. Hung NV, Ando H, Thuy TT, Kuwahara T, Hang NT, Sakurada S, Thuong 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 Res Notes* 6: 444, 2013.
20. Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Ridruechai C, Tanuma J, Aoki T, Kantipong P, Piyaworawong 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. *Int J Med Sci* 10 (8): 1003-1014, 2013.
21. Cuong V C, Lien L T, Keicho N, Age-dependent association of mannose-binding lectin polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in Viet Nam. *Hum Immunol*, 2014. 75(8): p. 840-6.
22. Hang N T, Matsushita I, Shimbo T, Hong L T, Tam D B, Lien L T, Thuong P H, Cuong V C, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Endo H, Keicho N, Association between tuberculosis recurrence and interferon-gamma response during treatment. *J Infect*, 2014. 69: p. 616-626.
23. Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Ridruechai C, Tanuma J, Aoki T, Kantipong P, Piyaworawong 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. *Int J Med Sci*, 2013. 10(8): p. 1003-1014.
24. Yamada H, Bhatt A, Danev R, Fujiwara N, Maeda S, Mitarai S, Chikamatsu K, Aono A, Nitta K, Jacobs WR Jr, Nagayama K: Non-acid-fastness in Mycobacterium tuberculosis  $\Delta$ KasB mutant correlates with the cell envelope electron density. *Tuberculosis*, 2012, 92: 351-357.
25. Wada T, Maeda S: Multiplex agarose gel electrophoresis system for variable number of tandem repeats genotyping: analysis example using Mycobacterium tuberculosis. *Electrophoresis*. 2013, 34: 1171-1174.
26. Fujikawa A, Fujii T, Mimura S, Takahashi R, Sakai M, Suzuki S, Kyoto Y, Uwabe Y,

- Maeda S, Mori T: Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest x-ray and computed tomography. *PLoS One*. 2014, 9: e85612.
27. Matsumoto T, Suzuki M, Iinuma Y, Maeda S, Ano H, Koshii Y, Murakawa T, Suzuki K, Hoshino Y: A molecular typing methodology of *Mycobacterium tuberculosis* using small genomic islet patterns (TB-SGIP): A novel genotyping methodology to discriminate clinical strains between Beijing family and T3-OSAKA. *J Infect Dis Ther*. 2014, 2: 35-45.
  28. Wada T, Iwamoto T, Tamaru A, Seto J, Ahiko T, Yamamoto K, Hase A, Maeda S, Yamamoto T: Clonality and Micro-Diversity of a Nationwide Spreading Genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. *PLoS One*. 2015, 10: e0118495.
  29. Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, Blum MG, Rüschi-Gerdes S, Mokrousov I, Aleksic E, Allix-Béguec C, Antierens A, Augustynowicz-Kopec E, Ballif M, Barletta F, Beck HP, Barry CE 3rd, Bonnet M, Borroni E, Campos-Herrero I, Cirillo D, Cox H, Crowe S, Crudu V, Diel R, Drobniewski F, Fauville-Dufaux M, Gagneux S, Ghebremichael S, Hanekom M, Hoffner S, Jiao WW, Kalon S, Kohl TA, Kontsevaya I, Lillebæk T, Maeda S, Nikolayevskyy V, Rasmussen M, Rastogi N, Samper S, Sanchez-Padilla E, Savic B, Shamputa IC, Shen A, Sng LH, Stakenas P, Toit K, Varaine F, Vukovic D, Wahl C, Warren R, Supply P, Niemann S, Wirth T: Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat Genet*. 2015, 47: 242-9.
  30. Iwamoto T, Grandjean L, Arikawa K, Nakanishi N, Caviedes L, Coronel J, Sheen P, Wada T, Taype CA, Shaw MA, Moore D.A.J, and Robert H. Gilman R.H. Genetic diversity and transmission characteristics of Beijing family strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru. *PLoS ONE* 7(11):e49651, 2012
  31. Nakanishi N, Wada T, Arikawa K, Millet J, Rastogi N, and Iwamoto T. Evolutionary robust SNPs reveal the misclassification of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family strains into sublineages. *Infect. Genet. Evol.* 16:174-177, 2013
  32. Nakajima C, Tamaru A, Rahim Z, Poudel A, Maharjian B, Aye KS, Ling H, Hattori T, Iwamoto T, Fukushima Y, Suzuki H, Suzuki Y and Matsuba T. 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
  33. Iwamoto T, Arikawa K, Nakajima C, Nakanishi N, Nichiuchi Y, Yoshida S, Tamaru A, Tamura Y, Hoshino H, Yoo H, Park YK, Saito H and Suzuki Y. Intra-subspecies sequence variability of the MACPPE12 gene in *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*. *Infect. Genet. Evol.* 21:479-83, 2014
  34. Wada T, Iwamoto T, Tamaru A, Seto J, Ahiko T, Yamamoto K, Hase A, Maeda S, Yamamoto T. Clonality and micro-diversity of a nationwide spreading genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. *PLoS ONE* 10:e0118495, 2015
  35. Barletta F, Otero L, de Jong B, Iwamoto T,

- Arikawa K, Van der Stuyft P, Niemann S, Merker M, Uwizeye C, Seas C, and Rigouts L. Predominant Mycobacterium tuberculosis families and high rate of transmission among new cases are not associated with primary multidrug resistance in Lima. *J. Clin. Microbiol.* (in press)
36. Grandjean L, Iwamoto T, Lithgow A, Gilman R.H., Arikawa K, Nakanishi N, Martin L, Castillo E, Alarcon V, Coronel J, Solano W, Aminian M, Guezala C, Rastogi N, Couvin D, Sheen P, Zimic M, Moore D. The association between Mycobacterium tuberculosis genotype and drug resistance in Peru. *PLoS ONE* (in press)
  37. Iwamoto T, Grandjean L, Arikawa K, Nakanishi N, Caviedes L, Coronel J, Sheen P, Wada T, Taype CA, Shaw MA, Moore DA, Gilman RH. 2012. Genetic diversity and transmission characteristics of Beijing family strains of Mycobacterium tuberculosis in Peru. *PLoS One.* 7(11): e49651.
  38. Wada T, Maeda S. 2013. Multiplex agarose gel electrophoresis system for variable number of tandem repeats genotyping: Analysis example using Mycobacterium tuberculosis. *Electrophoresis.* 34(8): 1171-1174.
  39. Nakanishi N, Wada T, Arikawa K, Millet J, Rastogi N, Iwamoto T. 2013. Evolutionary robust SNPs reveal the misclassification of Mycobacterium tuberculosis Beijing family strains into sublineages. 2013. *Infection, Genetics and Evolution.* 16: 174-177.
  40. Tateishi Y, Tamaru A, Ogura Y, Niki M, Wada T, Yamamoto T, Hirata K, Hayashi T, Matsumoto S. 2013. Whole-Genome Sequence of the Potentially hypertransmissible multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing strain OM-V02\_005. *Genome Announcement.* 1(4): e00608-00613.
  41. De Beer JL, Ködmön C, Van Ingen J, Supply P, Van Soolingen D, Jamieson FB, Bidovec-Stojkovic U, Brown T, Cirillo, DM, Cruz L, Miranda A, Dou HY, Fauville-Dufaux M, Fitzgibbon MM, García De Viedma D, Groenheit R, Haanperä-Heikkinen M, Indra A, Kam KM, Kramer R, Jiang GL, Niemann S, Obrovac M, Rasmussen EM, Refrégier G, Realpe T, Samper S, Sharma MK, Sougakoff W, Stakenas P, Stavrum R, Trenkler J, Wada T, Siame KK, Tafaj S, Cowan L, Sng LH, Seagar AL, Basu I, Rastogi N, Ferro BE, De Matos, F, Kipnis A, Van Soolingen D, Supply P. 2014. Second worldwide proficiency study on variable number of tandem repeats typing of Mycobacterium tuberculosis complex. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases.* 18(5):594-600.
  42. Wada T, Iwamoto T, Tamaru A, Seto J, Ahiko T, Yamamoto K, Hase A, Maeda S, Yamamoto T. Clonality and micro-diversity of a nationwide spreading genotype of Mycobacterium tuberculosis in Japan. 2015. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0118495.
  43. Yamada H, Bhatt A, Danev R, Fujiwara N, Maeda S, Mitarai S, Chikamatsu K, Aono A, Nitta K, Jacobs WR Jr, Nagayama K. Non-acid-fastness in Mycobacterium tuberculosis  $\Delta$ kasB mutant correlates with the cell envelope electron density. *Tuberculosis.* 2012. 92:351-357.
  44. 2. Mitarai S, Karinaga R, Yamada H, Mizuno K, Chikamatsu K, Aono A, Sugamoto T,

- Hatano T. TRICORE, a novel bead-based specimen concentration method for the culturing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Microbiol. Methods*. 2012. 90:152-155
45. 3. Chikamatsu K, Aono A, Yamada H, Mitarai S. Evaluation of Genotype MTBDRsl for testing resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to fluoroquinolone, aminoglycoside, and ethambutol. *Kekkaku*. 2012. 87: 641-647.
46. 4. 青野昭男、近松絹代、山田博之、村田正太、結城 篤、三澤成毅、小栗豊子、御手洗 聡 抗酸菌塗抹検査外部精度評価の試み 日本臨床微生物学雑誌 2012. 22:279-283.
47. 5. 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、2013. 48; 51-56.
48. 6. Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S. Pre-fixation of virulent *Mycobacterium tuberculosis* with glutaraldehyde preserves exquisite ultrastructure on transmission electron microscopy through cryofixation and freeze-substitution with osmium-acetone at ultralow temperature. *J. Microbiol. Methods*. 2014. 96; 50-55.
49. 7. 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 *Mycobacterium tuberculosis* complex. *BMC Infect. Dis*. 2014. 14; 54.
50. 8. Hoshino A, Hanada S, Yamada H, Mii S, Takahashi M, Mitarai S, Yamamoto K, Manome Y. *Mycobacterium tuberculosis* escapes from the phagosomes of infected human osteoclasts reprograms osteoclast development via dysregulation of cytokines and chemokines. *Pathogens and disease*. 2014. 70; 28-39.
51. 9. Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Kato T, Mitarai S. Association between *pncA* gene mutations, pyrazinamidase activity, and pyrazinamide susceptibility testing in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014. 58: 4928-4930.
52. 10. Nishiyama H, Aono A, Sugamoto T, Mizuno K, Chikamatsu K, Yamada H, Mitarai S. Optimization of the microscopic observation drug susceptibility assay for four first-line drugs using *Mycobacterium tuberculosis* reference strains and clinical isolates. *J. Microbiol. Methods*. 2014. 101: 44-48.
53. 11. Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S. Structome analysis of virulent *Mycobacterium tuberculosis*, which survives with only 700 ribosomes per 0.1 fl of cytoplasm. *PLoS One*. 2015. 10:e0117109.
54. Use of the QuantiFERON®-TB Gold in tube test for screening TB contacts and predictive value for active TB Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2015 (accepted)
55. 永田容子、浦川美奈子、小林典子、加藤誠也：結核病棟における院内 DOTS 業務量に関する分析。結核,89(4), 495 - 502, 2014
2. 学会発表
1. 御手洗聡, 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 山岸文雄. 第14回結核療法研究協議会調査による全国の結核菌薬剤耐性状況(1) 結核 2012; 87: 270. 第87回日本結核病学会総会 広島

2012年5月10-11日

2. 御手洗聡, 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 山岸文雄. 第14回結核療法研究協議会調査による全国の結核菌薬剤耐性状況(2) 結核 2012; 87: 271. 第87回日本結核病学会総会 広島 2012年5月10-11日
3. 青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 御手洗聡. PZA 薬剤感受性試験法の評価 日本臨床微生物学会雑誌 2012; 22: 142. 第24回日本臨床微生物学会総会 横浜 2013年2月2-3日
4. 青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 菅本鉄広, 加藤朋子, 御手洗聡. 結核菌に対する各種フルオロキノロン剤のMIC. 結核 2013; 88: 266. 第88回日本結核病学会総会 千葉 2013年3月28-29日論文発表
5. 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 加藤朋子, 御手洗聡. Speed-oligo mycobacteria ver2. におけるMycobacterium属の同定の評価. 結核 2014; 89(3): 405. 第89回日本結核病学会総会. 岐阜 2014年5月9-10日
6. 御手洗聡. 還元発色試薬による抗酸菌のMIC測定. 日本化学療法学会雑誌 2014; 62 Suppl.A: 387. 第62回日本化学療法学会. 福岡 2014年6月18-20日
7. 青野昭男, 近松絹代, 高木明子, 御手洗聡. Pyrazinamide 薬剤感受性試験法の評価. 日本臨床微生物学会雑誌 2015; 25(S1): 221. 第26回日本臨床微生物学会総会・学術集会 東京 2015年1月31日-2月1日.
8. 露口一成: 新規抗結核薬 第88回日本結核病学会総会 教育講演 2013年3月29日、千葉市
9. 露口一成、吉田志緒美、富田元久、鈴木克洋、岡田全司、林清二: 当院における多剤耐性結核症例の検討. 第89回日本結核病学会総会 2014年5月9日、岐阜
10. 露口一成: 結核専門病院の立場から 第88回日本感染症学会総会シンポジウム3 忘れてはいけない感染症: 結核 2014年6月18日、福岡
11. 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. 平成25年結核病学会総会(千葉) 2013.3月
12. 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. 平成25年結核病学会総会(千葉) 2013.3月
13. 西松志保、喜多洋子、橋元里実、仲谷均、西田泰子、林清二、岡田全司、高森靖. 患者血清中のGranulysinやKsp37等による結核慢性排菌や再発の予後診断法開発. 平成25年日本呼吸器学会(東京) 2013.4月
14. 西松志保、喜多洋子、橋元里実、仲谷均、木岡由美子、高見泰子、林清二、中島俊洋、金田安史、高森靖、岡田全司. granulysin ワクチン及びksp37 ワクチンとキラーT細胞分化作用. 平成25年結核病学会・呼吸器学会近畿地方会(大阪) 2013.7月
15. 西松志保、喜多洋子、橋元里実、仲谷均、木岡由美子、西田泰子、林清二、井上義一、露口一成、岡田全司、高森靖. 患者血清中のGranulysinやKsp37等による難治性結核や再発の予後診断法開発. 平成26年日本呼吸器学会(大阪) 2014年4月
16. 喜多洋子、橋元里実、露口一成、鈴木克洋、井上義一、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. 平成 26 年結核病学会総会 (岐阜) 2014 年 5 月
17. Hijikata M, Hang NTL, Yen NTB, Hong NT, Sakurada S, Lan NN, Kobayashi N, Dung NH, Keicho N. Association between Immune Gene Expression Levels in the Whole Blood from Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis and Their Treatment Outcome. In: 第 52 回日本呼吸器学会総会, 4 月 20 日-22 日, 神戸, 2012.
  18. Hang NTL, Hijikata M, Sakurada S, Tam DB, Ngoc PTM, Thuong PH, Cuong VC, Lien LT, Keicho N. Latent tuberculosis infection assessed by interferon-gamma release assay and mRNA expression levels of immune-related genes. In: Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014, January 20-22, Sendai, Japan, 2014.
  19. Hang NTL, Maeda S, Thuong PH, Hoang NP, Hung NV, Cuong VC, Hijikata M, Sakurada S, Lien LT, Keicho N. Sublineages of Mycobacterium tuberculosis and unfavorable outcomes of anti-tuberculosis treatment. In: Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014, January 20-22, Sendai, Japan, 2014.
  20. Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Thuong PH, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N. Dual-specificity phosphatase 14 gene polymorphism in Vietnamese patients with pulmonary tuberculosis. In: Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014, January 20-22, Sendai, Japan, 2014.
  21. Yen NTB, Hijikata M, Matsushita k, Hang NTL, Hong NT, Lan NN, Dung NH, Keicho N. Circulating adipokines and immune-gene expression levels in patients with multidrug-resistant tuberculosis. In: Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014, January 20-22, Sendai, Japan, 2014.
  22. 慶長直人, 松下育美, Hang N T L, Thuong P H, 櫻田紳策, Cuong V C, Lien LT, 土方美奈子. 潜在性結核感染症における全血中マイクロ RNA と抗結核免疫関連遺伝子発現の関連. 第 59 回 日本人類遺伝学会; 船堀, 11 月 19-22 日, 2014
  23. 土方美奈子, 松下育美, 慶長直人. ベトナムにおける多剤耐性結核患者の全血中マイクロ RNA と免疫関連遺伝子発現量の関連. 第 90 回日本結核病学会総会; 長崎, 3 月 27-28 日, 2015
  24. 徳永 修、宮野前 健、樋口一恵、原田登之. BCG ワクチン接種後コッホ現象診断における QFT-3G 上清中 IP-10 定量測定の有用性に関する検討. 第 47 回日本小児呼吸器学会 (2014.10.24 東京)
  25. 徳永 修 他. わが国の小児結核の現況ー全例調査から見えてくる課題ー. 第 87 回日本結核病学会総会 (2012.5.10 広島)
  26. 徳永 修 他. 「結核登録者情報システム」登録例を対象とした小児結核症例実態調査に関する報告 (1)ー症例背景に関する

- 考察一.第 45 回日本小児呼吸器疾患学会  
(2012.9.28 旭川)
27. 徳永 修 他.「結核登録者情報システム」  
登録例を対象とした小児結核症例実態調  
査に関する報告 (2) - 診断に関する考察  
一.第 45 回日本小児呼吸器疾患学会  
(2012.9.28 旭川)
28. 徳永 修 他.小児を対象とした  
QFT-GIT 及び T-SPOT TB のパフォーマ  
ンスに関する検討.第 3 回結核感染診断研  
究会 (2013.03.27 千葉)
29. 徳永 修 他. BCG ワクチン直接接種後  
のコッホ現象を契機に診断に至った乳児  
結核感染症例の検討. 第 88 回日本結核病  
学会総会 (2013.3.29 千葉)
30. 徳永 修 他.小児を対象とした結核感染  
診断における QFT-3G 及び T-SPOT TB  
の反応態度に関する検討. 第 46 回日本小  
児呼吸器学会 (2013.11.22 佐賀)
31. 徳永 修、宮野前 健、樋口一恵、原田登  
之. BCG ワクチン接種後コッホ現象診断  
における QFT-3G 上清中 IP-10 定量測定  
の有用性に関する検討. 第 47 回日本小児  
呼吸器学会 (2014.10.24 東京)
32. 徳永 修 他.小児を対象とした  
QFT-GIT 及び T-SPOT TB のパフォーマ  
ンスに関する検討.第 3 回結核感染診断研  
究会 (2013.03.27 千葉)
33. 徳永 修 他.小児を対象とした結核感染  
診断における QFT-3G 及び T-SPOT TB  
の反応態度に関する検討. 第 46 回日本小  
児呼吸器学会 (2013.11.22 佐賀)
34. 加藤朋子, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之,  
御手洗聡. Propidium monoazide (PMA)  
を用いた生物活性をもつ結核菌の定量的  
検出法の検討. 結核 2013; 88: 268. 第 88  
回日本結核病学会総会 千葉 2013 年 3  
月 28-29 日
35. 加藤朋子, 山田博之, 御手洗聡.  
PMA-PCR による結核菌の生菌及び死菌  
の鑑別. 日本細菌学会雑誌 2014; 69(1):  
139. 第 87 回日本細菌学会総会 東京  
2014 年 3 月 27 日
36. 高木明子, 加藤朋子. 生菌死菌を迅速に  
鑑別できるか? 日本結核病学会雑誌  
2015; 90(2): 203. 第 90 回日本結核病学会  
総会 長崎 2015 年 3 月 28 日
37. 前田伸司、和田崇之: 反復配列多型分析法  
による型別結果比較の際の問題点とその  
対策. 第 87 回 日本結核病学会、2012、  
広島
38. 藤原永年、中崇、前田伸司、柴田満、仁木  
満美子、大原直也、前山順一、矢野郁也、  
山本三郎: BCG Tokyo 172 type I, II 株の  
形態及び脂質分子の分布と機能. 第 87 回  
日本結核病学会、2012、広島
39. Mitsuru Shibata, Takashi Naka, Shinji  
Maeda, Hisashi Ogura, Nagatoshi  
Fujiwara : Production and  
Characterization of Polyclonal Rabbit  
Antibodies to Mycobacterial Lipid  
Antigens. 112th General Meeting,  
American Society for Microbiology 2012,  
San Francisco, USA
40. Shinji Maeda, Noboru Nakata, Takashi  
Naka, Masanori Kai, Nagatoshi  
Fujiwara : Isolation and  
Characterization of the  
Phosphatidylserine Synthetase  
Knock-out Mutants of Mycobacteria.  
112th General Meeting, American  
Society for Microbiology 2012, San  
Francisco, USA
41. Takashi Naka, Shinji Maeda, Mamiko  
Niki, Naoya Ohara, Saburo Yamamoto,  
Ikuya Yano, Jun-ichi Maeyama, Hisashi

- Ogura, Kazuo Kobayashi, Mitsuru Shibata, Nagatoshi Fujiwara : Lipid Phenotypes of Two Distinct Subpopulations of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin Tokyo 172 Substrain and their Host Responses. 112th General Meeting, American Society for Microbiology 2012, San Francisco, USA
42. 前田伸司、中崇、藤原永年：反復配列多型 (VNTR) 分析を利用した結核菌群の同定と型別. 第 86 回 日本細菌学会、2013、千葉
  43. 藤原永年、中崇、柴田満、前田伸司：抗酸菌における形態、宿主応答と連関した脂質生化学的一考察. 第 88 回 日本結核病学会、2013、千葉
  44. 山田博之、前田伸司、近松絹代、青野昭男、御手洗聡：電子顕微鏡を用いた結核菌の形態計測標準データの試行. 第 88 回 日本結核病学会、2013、千葉
  45. 前田伸司、櫻田紳策、小林信之、慶長直人：日本国内とベトナム (ハノイ地区) で分離された結核菌における遺伝系統の比較. 第 88 回 日本結核病学会、2013、千葉
  46. Shinji Maeda, Takayuki Wada, Takashi Naka, Mitsuru Shibata, Nagatoshi Fujiwara: Genotyping of Mycobacterium tuberculosis, especially Beijing genotype MTB, in Japan by using the variable-number of tandem repeats (VNTR) and a next generation sequencer. 5th EMBO meeting. 2013, Amsterdam.
  47. 和田崇之、岩本朋忠、前田伸司、長谷篤、山本太郎：結核菌における遺伝型別一致株の比較ゲノム解析. 第 87 回 日本細菌学会、2014. 東京
  48. 大原直也、趙娜、和田崇之、藤原永年、前田伸司、山本三郎、瀧井猛将、前山順一：BCG Tokyo172-1 に存在するサブポピュレーションの比率変化に関する検討：第 89 回 日本結核病学会、2014. 岐阜
  49. 前田伸司、櫻田紳策、小林信之、慶長直人：ベトナムハノイ地区で分離された結核菌の反復配列多型 (VNTR) 分析法を利用した分子疫学：第 89 回 日本結核病学会、2014. 岐阜
  50. 村瀬良朗、大角晃弘、内村和広、前田伸司、石川信克：都市部における外国人結核の感染動態に関する分子疫学研究：第 89 回 日本結核病学会、2014. 岐阜
  51. 藤原永年、和田崇之、前田伸司：超高分解能 MALDI Spiral-TOFMS によるミコール酸の簡易迅速分析法の開発：第 89 回 日本結核病学会、2014. 岐阜
  52. 土方美奈子、松下育美、前田伸司、櫻田紳策、慶長直人：ベトナムにおけるマンノース結合レクチン (MBL) 遺伝子多型と結核の関連：第 89 回 日本結核病学会、2014. 岐阜
  53. 和田崇之、岩本朋忠、瀬戸順次、田丸亜紀、長谷篤、前田伸司、阿彦忠之、山本太郎：M 株の広域的分離の原因究明—比較ゲノム解析に基づく「結核ゲノム疫学」の導入：第 89 回 日本結核病学会、2014. 岐阜
  54. Shinji Maeda, Noboru Nakata, Takashi Naka, Nagatoshi Fujiwara: Isolation of mycobacterial mutants that disrupted the phospholipid synthetase gene, and their properties. FEBS EMBO 2014 Conference (Palais des Congrès), 2014, Paris, France.
  55. 慶長直人、前田伸司、櫻田紳策、土方美奈子：ベトナムハノイ市で検出される結核菌

- の臨床疫学的特徴について：第 90 回 日本結核病学会、2015. 長崎
56. 松本智成、前田伸司、星野仁彦：Small genomic island の有無による新規結核菌遺伝子型別解析 TB-SGIP の開発：第 90 回 日本結核病学会、2015. 長崎
  57. 村瀬良朗、大角晃弘、渡部裕之、内村和広、神楽岡澄、窪田ゆか、榊原麻里絵、前田伸司、石川信克：感染経路の推定に難渋した集団発生事例における結核菌全ゲノム解析の活用：第 90 回 日本結核病学会、2015. 長崎
  58. 柴田満、前田伸司、藤原永年：結核菌由来脂質抗原の家兔免疫による抗脂質 IgG 抗体の産生とその性質：第 90 回 日本結核病学会、2015. 長崎
  59. 前田伸司、和田崇之、櫻田紳策、小林信之、慶長直人：ベトナムハノイ地区で分離された結核菌の分子疫学解析：第 90 回 日本結核病学会、2015. 長崎
  60. Iwamoto T, Grandjean L, Arikawa K, Nakanishi N, Coronel J, Caviedes L, Sheen P, Wada T, Taype C, Shaw MA, Moore D.A.J, Gilman R.H. Genetic diversity of Beijing family strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru compared with that of strains from East Asia  
11 th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, October 30 – November 2, 2012, New Orleans, USA
  61. 中西典子、和田崇之、有川健太郎、岩本朋忠. 結核菌北京型 1,054 株を用いた遺伝的系統解析法の評価. 第 86 回日本細菌学会総会、2013 年 3 月 18-20 日、幕張メッセ 千葉
  62. 岩本朋忠、有川健太郎、中西典子、藤山理世、松林恵介、山下真理子、水尻節子、白井千香、伊地智昭浩  
結核分子疫学への新技術「次世代シーケンサー」活用の基礎的検討  
第 111 回日本結核病学会 近畿地方会、2013 年 7 月 13 日、大阪
  63. 有川健太郎、中西典子、岩本朋忠、藤山理世、松林恵介、山下真理子、水尻節子、白井千香、伊地智昭浩. 神戸市における外国人結核の分子疫学. 第 111 回日本結核病学会 近畿地方会、2013 年 7 月 13 日、大阪
  64. 岩本朋忠、有川健太郎、吉田志緒美、露口一成、鈴木克洋. BCG ワクチン接種副反応事例から得た BCG Tokyo 172-1 株に生じた遺伝子変異の検出. 第 44 回 結核・非定型抗酸菌症治療研究会、2013 年 12 月 8 日、東京
  65. 岩本朋忠、有川健太郎、中西典子、瀧井猛将. ワクチン接種副反応患者の生体内で起こった BCG Tokyo 172 株の微小進化. 第 87 回 日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26-28 日、東京
  66. 有川健太郎、中西典子、岩本朋忠. 結核菌分子疫学による地域内蔓延株の網羅的解析ならびに外国人結核との比較. 第 87 回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26-28 日、東京
  67. 岩本朋忠、有川健太郎、藤山理世、松林恵介、水尻節子、白井千香、伊地智昭浩. BCG ワクチン接種副反応事例から得た BCG Tokyo 172 株の遺伝子変異. 第 89 回 日本結核病学会総会、2014 年 5 月 9-10 日、岐阜
  68. 藤山理世、松林恵介、水尻節子、白井千香、伊地智昭浩、有川健太郎、岩本朋忠、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則、若林一郎. 神

- 戸市において 60 代・70 代を含む集団に実施した QFT 検査の結果について. 第 89 回 日本結核病学会総会、2014 年 5 月 9-10 日、岐阜
69. 和田崇之、岩本朋忠、瀬戸順次、田丸亜貴、長谷篤、前田伸司、阿彦忠之、山本太郎. M 株の広域的分離の原因究明 - 比較ゲノム解析に基づく「結核ゲノム疫学」の導入. 第 89 回 日本結核病学会総会、2014 年 5 月 9-10 日、岐阜
70. 有川健太郎、中西典子、岩本朋忠、藤山理世、松林恵介、水尻節子、白井千香、伊地智昭浩. 結核菌分子疫学による神戸市内蔓延株の網羅的解析ならびに外国人結核との比較. 第 89 回 日本結核病学会総会、2014 年 5 月 9-10 日、岐阜
71. 岩本朋忠. 都市型結核分子疫学へのゲノム解析の活用. 第 19 回 国際結核セミナー、2015 年 3 月 5 日、東京
72. 有川健太郎、吉田志緒美、岩本朋忠. 多剤耐性結核菌の二次変異保有状況の解析. 第 88 回 日本細菌学会総会、2015 年 3 月 26-28 日、岐阜
73. 瀧井猛将、吉田志緒美、有川健太郎、藤山理世、岩本朋忠. BCG 副反応事例株における遺伝子変異と宿主細胞に対する作用の解析. 第 90 回 日本結核病学会総会、2015 年 3 月 27-28 日、長崎
74. 前田伸司、和田崇之. 反復配列多型法による型別結果比較における問題点とその対策. 第 87 回日本結核病学会総会 2012 年 5 月 広島
75. 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、林清二、岩本朋忠、和田崇之. 半世紀前における結核患者由来病理組織標本からの結核菌 DNA 抽出の試み. 第 87 回日本結核病学会総会 2012 年 5 月 広島
76. Wada T, Yoshida S, Iwamoto T, Yamamoto T, Hase A, Kitaichi M, Suzuki K, Tsuyuguchi K. Looking into the past: genetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* from FFPE specimens embedded several decades prior. MEEGID XI: 11th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, October 30 – November 2, 2012, New Orleans, USA.
77. Iwamoto T, Grandjean L, Arikawa K, Nakanishi N, Caviedes L, Coronel J, Sheen P, Wada T, Taype CA, Shaw MA, Moore DA, Gilman RH. Genetic diversity of Beijing family strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru compared with that of strains from East Asia. MEEGID XI: 11th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, October 30 – November 2, 2012, New Orleans, USA.
78. Maeda S, Wada T, Naka T, Shibata M, Fujiwara N. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), especially Beijing genotype MTB, in Japan by using the variable-number of tandem repeats (VNTR) and a next generation sequencer (NGS). (NGS). The 5th EMBO meeting 2013, September 21 – September 24, Amsterdam, Netherlands.
79. 飛永祥平、松本充生、吉田志緒美、北市正則、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、林清二、山本太郎、和田崇之. 昭和初期における結核菌の薬剤耐性を探る - 抗結核薬の変遷とその影響に関する考察. 第 54 回日本熱帯医学会大会 2013 年 10 月 長崎
80. 和田崇之、山本太郎. わが国における結核分子疫学と伝搬経路推定: 結核中蔓延国としての役割について. 第 54 回日本熱帯医学会大会 2013 年 10 月 長崎

81. 和田崇之. 反復配列多型(VNTR) 分析法による結核菌型別—精度管理と考え方, 使い方—. 第 72 回日本公衆衛生学会総会 2013 年 10 月 三重
82. Wada T, Yoshida S, Takata M, Tomita M, Tsuyuguchi K, Yanai T, Yamamoto T. *Mycobacterium kansasii*: its epidemiological background in humans and a case of infection in black bearded Sakis in a zoo. Combined Conference 2013, One Health in Asia Pacific, October 26 – October 27, Singapore, Singapore.
83. Haridy M, Tachikawa Y, Wada T, Yoshida S, Maeda S, Inoue S, Sakai H, Yanai T. Pathological findings of Mycobacteriosis in Japanese forest green tree frogs, *Rhacophorus arboreus*. Combined Conference 2013, One Health in Asia Pacific, October 26 – October 27, Singapore, Singapore.
84. 和田崇之, 岩本朋忠, 瀬戸順二, 田丸重貴, 前田伸司, 長谷篤, 山本太郎結核菌における遺伝型別一致株の比較ゲノム解析. 第 87 回日本細菌学会総会 2014 年 3 月 東京
85. 和田崇之, 岩本朋忠, 瀬戸順次, 阿彦忠之, 田丸重貴, 長谷篤, 前田伸司, 山本太郎. M 株の広域的分離の原因究明—比較ゲノム解析に基づく「結核ゲノム疫学」の導入. 第 89 回日本結核病学会総会 2014 年 5 月 岐阜
86. 和田崇之, 瀬戸順次, 阿彦忠之, 山本太郎. 低罹患率地域における結核菌臨床分離株の伝播経路追跡. 第 90 回日本結核病学会総会 2015 年 3 月 長崎
87. 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡. Glutaraldehyde固定後に急速凍結置換固定した結核菌標本の透過電顕観察 第87回日本結核病学会総会. 2012/5/10~11 (広島)
88. 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡. 固形培地で生育した抗酸菌コロニーの走査型電子顕微鏡観察日本顕微鏡学会 第68回学術講演会 2012/5/16~18. (茨城)
89. Yamada H., Chikamatsu K., Aono A., Mitarai S. Transmission electron microscopy sample preparation by rapid freeze-substitution of glutaraldehyde-fixed tubercle bacilli provides excellent ultrastructure compared to the samples prepared by conventional chemical fixation. UltraPath XVI. 2012/8/5~9. (Regensburg, Germany)
90. 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡. Glutaraldehydeで固定した結核菌の急速凍結置換標本の透過電顕観察 第44回日本臨床分子形態学会, 2012/9/28~29. (高知)
91. 山田博之, 前田伸司, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡, 永山國昭. 電子顕微鏡観察による結核菌形態計測データの比較 日本顕微鏡学会第37回関東支部講演会. 2013/3/6. (東京)
92. 山田博之, 前田伸司, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡. 電子顕微鏡を用いた結核菌の形態計測標準データの試行 第88回日本結核病学会総会, 2013/3/28~29. (千葉)
93. 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡. 急速凍結置換固定結核菌の超薄連続切片による透過電子顕微鏡観察. 日本顕微鏡学会第69回学術講演会. 2013/5/20~22 (大阪)
94. Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S. Quantitative structural analysis of *Mycobacterium tuberculosis* cells by rapid freeze- substitution and serial ultra-thin

- sectioning. FEMS-2013, 2013/7/21~25, (Leipzig, Germany)
95. 山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡. 急速凍結置換固定した結核菌樹脂包埋標本の連続超薄切片を透過電顕観察して得られた形態計測データ. 第45回日本臨床分子形態学会学術集会・総会. 2013/9/13~14 (福岡)
96. 山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡. Analog vs. Digital. ~超薄(連続)切片、FIB-SEM, SBF-SEM像の比較~ 平成25年度 生理学研究所研究会. 2013/11/13~14 (愛知)
97. 山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡. 結核菌急速凍結置換固定標本の連続超薄連続切片による定量構造解析. 日本顕微鏡学会第57回シンポジウム. 2013/11/15~16 (愛知)
98. 山田博之、加藤朋子、御手洗聡. 急速凍結置換固定した結核菌超薄連続切片の透過型電子顕微鏡観察による定量構造解析. 日本細菌学会総会. 2014/3/26~28 (東京)
99. 山田博之、近松絹代、青野昭男、加藤朋子、御手洗聡. 急速凍結法で調製した結核菌超薄連続切片のストラクチャー解析. 日本顕微鏡学会第70回学術講演会. 2014/5/13~15 (千葉)
100. 山田博之、山口正視、清水公德、川本進、村山琮明、御手洗聡. 急速凍結法と超薄連続切片観察による大腸菌ストラクチャー解析の試み. 日本顕微鏡学会第70回学術講演会. 2014/5/13~15 (千葉)
101. Hiroyuki Yamada, Kinuyo Chikamatsu, Akio Aono, Satoshi Mitarai, Masashi Yamaguchi. Structome analysis of rapid freeze-substituted *Mycobacterium tuberculosis* cells on serial ultra-thin sections by transmission electron microscope. FEBS-EMBO 2014, 2014/8/30~/9/4, (Paris, France).
102. 山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡、山口正視. 急速凍結置換固定結核菌の連続超薄切片によるストラクチャー解析. 第46回日本臨床分子形態学会学術集会・総会. 2014/10/17~18 (東京)
103. 山田博之. 急速凍結法と連続超薄切片による結核菌単一菌体の構造解析から得られた新知見. 日本顕微鏡学会 微生物の超微形態解析研究部会主催研究会. 「単一菌体の時間的、空間的連続観察から得られる新知見」 2014/11/21 (東京)
104. 山田博之、山口正視、清水公德、川本進、村山琮明、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、伊麗娜、高木明子、御手洗聡. 大腸菌ストラクチャー解析の試み. 第39回日本顕微鏡学会関東支部講演会. 2015/2/28 (東京)
105. 山田博之、山口正視、清水公德、川本進、村山琮明、高木明子、御手洗聡. 急速凍結置換固定法による大腸菌ストラクチャー解析. 第88回日本細菌学会総会. 2015/3/26~28 (岐阜)
106. 永田容子、山内祐子、小林典子、加藤誠也、森 亨: 結核看護システムの活用: I. 看護の視点からみた DOTS 推進への提言. 第 87 回日本結核病学会総会 2012 年 5 月 10-11 日, 広島
107. 山内祐子、永田容子、小林典子、加藤誠也、

- 森 亨：結核看護システムの活用：Ⅱ．喫煙習慣と治療成績について．第 87 回日本結核病学会総会 2012 年 5 月 10-11 日，広島
108. 小林典子、浦川美奈子、永田容子、加藤誠也、有馬和代、濱口由子、島村珠枝：服薬支援者育成教材の開発とその評価．第 71 回日本公衆衛生学会総会 2012 年 10 月 24-46 日，山口
109. 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．看護の視点からみた地域連携について．第 71 回日本公衆衛生学会総会 2012 年 10 月 24-46 日，山口
110. 永田容子、山内祐子、浦川美奈子、小林典子、加藤誠也、森 亨：結核服薬支援活動から見た地域連携．第 88 回日本結核病学会総会 2013 年 3 月 28-29 日，千葉
111. Toru MORI, Yuko YAMAUCHI : Smoking Habit of Tuberculosis Patients in Japan. The 10th AFACT Conference. August 18-20, 2013, Makuhari Messe, Chiba, Japan
112. 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
113. 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
114. 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. Symposium 33, IUATLD 2013, Oct 30-Nov 3, Paris
115. 永田容子、山内祐子、浦川美奈子、小林典子、加藤誠也、森 亨：リスクへの介入～結核看護システムのリスクアセスメント票を活用して．第 89 回日本結核病学会総会．2014 年 5 月 9 - 10 日，岐阜
116. 永
117. 田容子、山内祐子、浦川美奈子、小林典子、加藤誠也、森 亨：結核服薬支援活動の評価；DOTS 実施状況．第 73 回日本公衆衛生学会総会 2014 年 11 月 5-7 日，栃木
118. 山内祐子、永田容子、小林典子、森 亨：看護職の結核発病（第 3 報）－「結核看護システム」から－．第 90 回日本結核病学会総会 2015 年 3 月 27-28 日，長崎
119. 永田容子、小林典子：結核病棟の入院継続困難による退院・転院の状況．第 90 回日本結核病学会総会 2015 年 3 月 27-28 日，長崎
3. 書籍
- 1) 結核院内（施設内）感染対策の手引き（平成 26 年版）：結核研究所ホームページ（[http://www.iata.or.jp/tp\\_detail.php?id=39](http://www.iata.or.jp/tp_detail.php?id=39)）で公開
- 2) 加藤誠也編．結核院内（施設内）感染対策の手引き 実際に役立つ Q&A. 公益財団法人結核予防会．東京，2014 年
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



## Ⅱ 研究分担報告書

厚生労働科学研究補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）

（総合）分担研究報告書

## 薬剤耐性の実態調査

分担研究者 山岸文雄 独立行政法人国立病院機構千葉東病院院長

### 研究要旨

薬剤耐性結核は結核対策上の脅威となり得る。結核療法研究協議会（療研）は1950年代からおよそ2～5年おきに全国の薬剤耐性結核菌の疫学調査を実施しており、世界的には日本のナショナルデータとして認識されている。今回、2007年の第14回調査に続いて、第15回となる結核菌の薬剤耐性全国調査を実施するため、予備的な調査を含めた準備と研究を行った。

2011年度現在の結核の疫学的状況から、統計的に必要な患者数（薬剤感受性データ数）を未治療患者7,339例、既治療患者952例と設定した。試験数が膨大となることから、各施設から結核菌株を収集することは行わず、性別、年齢、登録保健所を含む薬剤感受性試験情報のみを収集するよう計画した。臨床情報の入手については、上記の情報から結核患者登録者情報システム上でマッチングを行うことで厚生労働省健康局結核感染症課と協議し、了承を得ている。

実施可能性の評価のため、2013年7月に予備調査（回答数104：回答率73.8%）を行った。研究に参加可能と回答した67施設の予想患者数合計6,244例となり、この数字を以てしても1年では目的数に達しないため、研究は2年連続して行うものとした。また1回目の予備調査を元に、参加可能と回答した施設に対して、薬剤感受性試験の精度保証の有無を含めた研究参加最終確認を行った。最終的に、62施設が参加予定となり、予定患者数は5,775例となっている。

2014年8月に参加予定の各施設に資料（研究計画書、データ作成法指示書、多剤耐性結核菌分与依頼書、データテンプレート（CD-R）等）を配付し、データ（2012～2013年の2年分のデータ）の収集を開始した。2015年3月末時点で47施設（75.8%）からデータの送付を受けている。総データ数は8,262で、これは予定データ数の99.7%に相当するが、今後のデータマッチング過程でロスが発生する可能性を考慮すると、さらに数百株分のデータの追加が望まれる。

### <研究協力者>

御手洗聡

結核予防会結核研究所抗酸菌部部長

吉山 崇

結核予防会複十字病院診療部付部長

日本の結核罹患率は継続的に漸減傾向にあるものの、全世界では年間およそ880万人が新たに結核に罹患し、110万人が死亡している。また、日本においては第14回の療研調査で示されたように、引き続き薬剤耐性は低下あるいは低値維持の状態であるが、特に西太平洋地域の国々で多剤耐性結核を含む急速な薬剤耐性結核の増加が報告されている。

### A. 研究目的

日本では結核療法研究協議会が 1957 年から 2007 年までに 2～5 年ごとに過去 14 回入院時薬剤耐性菌に関する研究を行い、50 年にわたる日本での薬剤耐性の頻度の推移を報告している。これは、感受性試験の精度保証を前提とした日本の代表的な薬剤耐性調査として世界的に認識されている。

前回の 2007 年の調査から 5 年以上が経過（研究開始時点）し、同時に感染症法も施行後 5 年が経過した。前回の調査では LVFX の未治療耐性率が INH に匹敵するほど既に高率であることが判明するなど、新たな発見があった一方で、研究参加施設の減少や疫学研究上の倫理指針の取扱など、研究実践上の問題点も数多く指摘されている。特に結核診療施設の集約化で一部の施設に調査上の大きな負担がかかっている。

今回、前回の調査での問題点（三種病原体の輸送、一部施設への過剰な負担、研究倫理、研究期間の長期化、等）を可能な限り回避し、さらに療研調査独自の優位性（感受性試験精度保証）を最大限に生かすよう研究デザインを変更し、第 15 回となる耐性結核菌全国調査を企画、実施した。

## B. 研究方法

### I. 目的

#### 1. 総合目標

日本における耐性結核菌の総合的な情報を全国レベルで収集・解析する

#### 2. 個別目標

- a. 研究期間内に分離された結核菌について Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Ethambutol (EB)、Streptomycin (SM)、Levofloxacin (LVFX) の薬剤耐性を調査する。

- b. 未治療、既治療患者における薬剤耐性菌の頻度を評価する。
- c. 疫学的情報（年齢、性別、地域、合併症）と薬剤耐性との関連を解析する。
- d. 多剤耐性結核菌について、二次抗結核薬（ETH、KM、PAS、CS）、LVFX、Pyrazinamide (PZA) 等の薬剤感受性試験を実施する。
- e. 多剤耐性結核菌について VNTR 等の遺伝子タイピングと系統解析を行う。

### II. 方法：

#### 1. 調査対象

研究期間内の全ての結核菌培養陽性症例

#### 2. 調査対象期間

研究期間（情報収集対象期間）は 2012 年 1 月～2013 年 12 月とする。

#### 3. 調査対象数

2007～2008 年に実施した第 14 回の療研調査から RFP の耐性率を未治療患者に於いて 0.7%、既治療患者で 6.7% とし、以下の式より必要数を算出する。

$$n = (N * z^2 * p * (1-p)) / (d^2 * (N-1) + z^2 * p * (1-p))$$

N: 全結核菌陽性患者数, z: z-value (信頼度 95% として 1.96), d: absolute precision (not more than 20% of p value), p: 期待される RFP 耐性率

(参照 : Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.422)

2011 年の結核統計から結核菌陽性患者数（総数 : 14,425, 新規罹患数 : 13,074, 再治療者数 : 1,351）を各 N として、新規患者における  $p=0.007$ 、 $d=0.0014$ 、既治療患者での  $p=0.067$ 、 $d=0.01$  (1%) と設定すると、未治療患者での必要数は  $n=6,672$  となる。同様に、既治療患者での必要数は  $n=865$  となる。やはり 2011 年の罹患数か

ら地域毎の予定必要数を表 1 (別紙) の様に設定した。

#### 4. 調査方法

今回の耐性調査では、基本的に結核菌を分離株として収集しない。感受性試験に関する精度保証を行っていることを前提として、対象薬剤の感受性試験結果のみを収集し、解析する。

ただし、多剤耐性結核菌のみは二次抗結核薬感受性試験のため最終段階で輸送・収集する。そのため、多剤耐性結核菌が分離された場合は、各施設にて収集まで保管する。

##### a) 結核菌の薬剤感受性試験結果

INH、RFP、SM、EB について、各施設 (外注を含む) で実施している感受性試験方法とともに、試験結果を耐性 (R) あるいは感受性 (S) の二つのカテゴリーデータとして調査票 (スプレッドシート) に記入する。LVFX については実施している場合のみ記入する。

データの精度保証上の要件として、3 年以内に薬剤感受性試験に関する精度保証 (外部精度評価) を実施し、これに合格していることとする。外注データを利用する場合は、外注先の施設 (検査センター等) が同様の精度評価基準に達していることを前提とする。基本的に耐性既知の結核菌 10 株を使用したパネルテストを実施する。合格基準は、INH と RFP に対する感度・特異度が 95%以上であり、対象となる主要 4 薬剤 (INH, RFP, SM, EB) 全てで一致率が 90%以上であることとする。

##### ※パネルテスト実施方法

###### <目的>

パネルテスト (感受性結果既知の結核菌株による試験) により、結核菌の薬剤感受性試験精度を評価する。

###### <参加要件>

感染症法の要求する施設基準を満たして結核菌薬剤感受性試験を実施していること

###### <送付する検体 (結核菌株) >

結核菌 10 株を 0.5ml の液体培地中に懸濁した状態で送付する。今回送付する菌株は Supra-national Reference Laboratory Network (SRLN) で実施された薬剤感受性検査外部精度評価プログラムにおいて、基本的に施設間で 80%以上の判定一致率を示した菌株であり、その一致した評価を感受性・耐性の基準とする。

感染症法の規定により多剤耐性結核菌の運搬が極めて困難であるため、被検菌に多剤耐性結核菌株を使用しない。しかしながら、他の耐性は存在するため、取り扱いには十分なる注意を要する。なお、被験菌は国連容器を用いて三重包装とし、ゆうパックの規定により四次容器に入れて送付する。四次容器は結核予防会結核研究所抗酸菌部細菌科へ返送とする。

###### <試験薬剤>

検査薬剤は、結果の安定性を考慮して Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Ethambutol (EB)および Streptomycin (SM)とする。

###### <感受性検査方法>

基本的に各施設で日常実施している方法で感受性検査を行う。調査用紙 (エクセルファイル) に感受性検査に関するいくつかの事項を記入し、検査結果とともにコーディネーター (結核研究所・御手洗聡) 宛電子メールにて報告する。

###### 連絡先:

御手洗 聡 (みたらい さとし)

結核予防会結核研究所抗酸菌部

E-mail: mitarai@jata.or.jp

###### <結果の返送>

薬剤感受性試験結果のコーディネーターへ