

費の面において問題も残されている。一方、血清中の抗体検出による感染診断は容易で安価、かつ迅速という利点があり幾つか開発されているが、特異度・感度共に十分ではない。本研究の目的は、結核菌特異抗原を用い従来より特異度・感度の高い抗体検出による診断法を開発することである。

【方法】結核感染者および健常者血清中の結核菌特異抗原に対する抗体を、まず ELISA 法により検出し、感度・特異度を検討する。結核菌特異抗原は、共同研究者である Peter Andersen 博士から供与されるもの、および我々が従来解析してきた菌体成分を用いる。

【結果】本年度は、Peter Andersen 博士から休眠期の結核菌が産生する抗原の供与を受け、休眠性結核感染を検出する方法の開発に重点を置いたため、本研究課題の進捗は見られなかった。

【結核対策への貢献】容易で安価、かつ迅速な血清診断の開発は、結核感染診断の普及につながるため、結核対策へは多大な貢献が出来ると考えられる。

③HIV 合併結核の発病と予後に関するコホート研究（継続、HIV/結核プロジェクト）

【研究担当者】山田紀男、吉山崇、石川信克

【目的】 HIV 感染が結核罹患率及び結核の予後に与える影響、及び抗エイズウイルス薬療法(ART: Anti-retroviral therapy) や他の医療介入（結核早期発見・予防内服等）の結核罹患率・死亡率減少効果を検討する。

【方法】タイ国チェンライ県で、HIV に関連した結核発生・予後とそれに対する対策の効果について疫学・臨床を中心とした研究を行う。

- 1) HIV 陽性では集団感染の危険もある薬剤耐性結核の早期診断方法の効果の検討を行う。
- 2) HIV 及び結核に対する保健医療サービス向上が地域全体の結核死亡率低下に与えた影響について、これまで蓄積してきたサーベイランスデータを活用し分析する。
- 3) HIV 陽性者ネットワークに参加している HIV 感染者コホートの定期的に追跡調査を行い、ART 患者における結核発生状況・予後に対する結核検診・結核予防内服の併用効果の分析を行う。
- 4) 全県 ART 内服者データベースと全県結核患者及び死亡データベースのリンクを行い、地域レベルでの ART 患者における結核発生・予後を経時的に分析する。
- 5) ART 世界戦略（3x5）で使用される主要薬剤のひとつである NVP を含む ART の結核治療早期併用例での安全性・有効性の分析を行う。

【本年度の成果・経過】

1) タイ保健省、米国 CDC と協力し、薬剤耐性結核早期診断方法であり WHO 技術諮問委員会でも推奨された LineProbeAssay の効果についてのオペレーショナルリサーチのプロトコール作成を行った。

2) 2001 年は、結核患者で抗エイズウイルス治療（結核発病前又は結核治療中）を受けた割合は、2002 年までは 1%以下であったが、2003 年から上昇し 2005 年には約 44%、2007 年には 54%となった。一方 HIV 陽性結核の死亡率は、2001 年は 50%であったが 2002 年より減少しており、死亡減少には結核患者への ART 投与の効果だけでない要因があることが示唆された。HIV 陰性結核患者の死亡率は 13%程度で推移しているため、HIV 合併結核の死亡率低下には HIV 合併結核特有の要因が関与していると考えられる。これらには、HIV 感染者への ART 投与により HIV 合併結核重症例の

減少、合併症予防（ST 合剤等）などの TB/HIV 対策の関与が考えられる。

3) ART 開始前に予防内服受療例がそうでない例に比して、ART 開始後の結核発症率が低いことを示す結果が得られた。

4) ART データベースの改編が行われたため、マッチングについて検討を要することが判明した。

5) NVP は安価な合剤があるためタイ国等では未治療例への第 1 選択となっているが、リファンピシンと併用した際に血中濃度の減少度合いが Efavirenz (EFV) よりも大きいという問題がある。本研究では、NVP の増量の是非についての臨床試験を実施してきた。昨年度報告したように治療成績には差が見られなかったが、通常量群では増量群に比して NVP 投与初期に血中濃度が有意に低かった。NVP 投与時に通常行われる Lead-in (低量からはじめる) を省略することが初期の血中低濃度を避けるために適切なのではないかという仮説に基づき、通常量で Lead-in 無しの群を設定した。統計的に有意ではないが Lead-in 無しの通常量群が良好であった。しかしながら、ウイルス学的治療失敗が NVP 通常量群で見られていることは注意すべきであると考えら、抗結核薬と ART が同時期に投与されている例で NVP ベースの ART と EFV ベースの ART 症例の予後について観察的研究を開始した。

【結核対策への貢献】 HIV 感染は世界的に結核問題悪化（罹患率及び死亡率上昇）に影響する重要な問題であり、WHO 新結核対策指針の主要項目の一つになっている。本フィールド研究はその対策策定に貢献すると期待される。

【結核研究所内の所属】 HIV/結核プロジェクト

④次世代の結核標準化学療法レジメン確立のための基礎研究（継続）〔新抗結核薬・化学療法プロジェクト〕

【研究担当者】 土井教生、関口純一郎

【目的】 新薬を含む新しい 3~4 ヶ月間・短期併用化学療法の標準レジメン確立のための方法論的基礎を確立する。結核、M(X)DR-TB、TB/HIV、MAC 感染症の化学療法と臨床研究に理論的基礎を付与する。

【方法】 新世代リスピラトリーキノロン DC-159a (第一三共製薬) を対象に、近交系の健常 BALB/c マウスを用いて、第一次抗結核薬剤リファンピシン (RFP)、ピラジナマイド (PZA)、イソニアジド (INH) と新規抗結核薬・候補化合物 DC-159a の併用時 (2 剤併用・3 剤併用) における同時併用治療効果について追究した。

1) 非感染マウスを対象とする PK-study: 体内動態 (LC-MS による血中薬剤濃度の極微量・同時分析法)。

2) 結核菌感染マウスを対象とする PD-study: 薬理活性相関 (主要臓器: 肺・脾臓・肝臓における治療効果) の 2 種類の実験を実施し、4 週間の併用薬・投与後における DC159a と各薬剤の PK と PD の相関関係を追究。

【結果】 1) PK-study: DC-159a は RFP、INH との組み合わせでは薬剤間相互作用を示さなかったが、DC-159a は PZA との併用時に著明な薬剤間相互作用 (PZA 血中濃度を長時間・高く保持する作用) を示した。

2) PD-study: DC-159a と RFP とくに DC-159a と PZA との間では併用効果が認められたが、DC-159a

と INH のでは併用効果はまったく認められなかった。(3) DC-159a と PZA との併用では良好な相乗的・併用治療効果が期待できる。(4) DC-159a と INH の同時併用/治療レジメンは無意味であることが明らか。

【結核対策への貢献】

- 1) 次世代の結核標準化学療法確立のための理論的基礎を定式化できる。
- 2) 新薬の臨床試験の開発方向をリードし、薬理学的見地から効率的な臨床導入に指標を与えることができる。

(2) 政府開発援助結核研究所補助金

【目的】 開発途上国に対する結核対策を中心とした国際協力の推進を行う。

【事業】

- 1) 開発途上国の結核事情及びその対策に関する実態調査
- 2) 国際医療協力の在り方に関する検討
- 3) 開発途上国への結核を中心とした医療協力企画、立案
- 4) 我が国より派遣する専門家及び将来専門家となるべき人材に対し、国際協力に関する基礎知識を与え、国際結核対策の専門知識・技術を習得させる。

<派遣専門家研修事業>

将来国際協力に関わる日本人に対して、専門的研修を行った。本年度は、3名にたいし実施した。

医師 1名 (期間：平成 21 年 5 月 18 日から同年 7 月 31 日)

結核対策に関する知識・技術(結核の現状、疫学、細菌学、検査法、法令、HIV 重感染問題、オペレーショナルリサーチ等)の習得を行った。国際研修「ストップ結核アクション研修」参加した。研修終了後、バングラデシュ国ダッカ国際下痢症研究センターにて、同国における結核対策、研究の協議を行った。

放射線技師 1名 (期間：平成 21 年 11 月 9 日から平成 22 年 2 月 6 日)

近年、レントゲン検査が結核対策上重要性を増しており、本年度一名の放射線技師に対し研修が実施した。増しているレントゲン検査に関して、主として途上国におけるレントゲン撮影の精度管理に関する研修を行った。フィリピン国マニラ首都圏で結核予防会が実施している外務省 NGO 連携無償事業プロジェクトに派遣された。

エイズ分野援助経験者 1名 (期間：平成 21 年 12 月 2 日-平成 22 年 3 月 31 日)

HIV 結核 2 重感染問題とそれに対応するための対策の連携は重要な課題となっているため、エイズ分野及びボランティア分野での業務経験者に対して、世界の結核対策に関する知識・技術の習得を目指し、また結核対策における国際ボランティアの潜在的役割の検証を課題として、研修を実施した。

＜国際結核情報センター＞（86%）

1991年WHO総会で採択された世界の結核対策の強化目標達成を効果的に実施するために、世界の結核に関する情報を収集管理し、国際および海外に対して迅速かつ的確に対応するための機関として、1992年4月結核研究所に国際結核情報センターが設置された。

事業内容は次の通りである。

- 1) アジア地域の開発途上国に対する結核対策向上のための技術、方法論の提供
 - 2) 結核問題に大きな影響を与える HIV/AIDS に関する情報収集
 - 3) 最新重要文献リストの作成
 - 4) 日本の結核対策の経験を国際的にしらせるため、日本の結核疫学・対策の歴史および最近の動向に関する英文の論文（または冊子）の作成。
 - 5) 英文ニュースレター発行、ホームページ（インターネット）の作成・維持を通じ、世界各国への継続的根拠とワーク形成および啓発を行う。
- さらに研究的事業として以下を行う。
- 6) アジア結核中蔓延国の結核情報疫学システム改善に関する研究的活動

[方法]

- 1) WHO 西太平洋地域事務所（WPRO）の Collaborating Centre として、国際研修の開催、専門家の派遣、会議開催の支援、調査実施の支援、Supranational Reference Laboratory（SRL）としての支援を行う。
- 2) 日本政府の実施する結核対策分野における国際協力に対し必要な情報の提供など、技術的支援を行う

[経過]

- 1) JICA プロジェクト国への技術支援、WHO/WPRO 技術諮問会議、WHO/SEARO 結核担当者会議、WHO/SEARO オペレーショナルリサーチ会議、WHO 結核対策インパクト評価タスクフォース等を通じて、結核対策・疫学調査に関する技術・方法論の情報を提供した。また WHO/WPRO からの協力を得て実施する結核対策に関する JICA 国際研修を通じて、技術・方法論の提供を行った（詳細は別項参照）。中国で実施された IUALTD アジア太平洋地域会議の際には、WHO が出資し WHO/結核研究所共催の有病率調査に関するサテライトシンポジウムを実施した。WHO 西太平洋地域事務所が発行し加盟国に提供する結核疫学・対策年報作成へ技術支援を行った。
- 2) WHO 本部で開催された結核対策戦略技術諮問会議、ストックホルムで行われた結核対策技術革新に関するワーキンググループ（WG-INAT）、WHO/SEAR 会議などに職員を派遣し、結核及び TB/HIV に関する情報収集を行った。また、国際研修生、文献等を通じて、各国の結核および HIV/エイズの疫学状況および対策に関する情報収集を行い、資料はデータベースに登録した。
- 3) WHO 本部で開催された結核疫学指標に関する会議等に参加し、情報の収集を行った。
- 4) 本活動については、疫学情報センターに協力する形で実施する方向で準備を行っている。
- 5) 英文ニュースレターを 1 回発行した。また、ネットワーク強化の一環として、研修卒業生データベースの修正を行った。特に卒業生が 40 名以上ある国で、結核対策課長以上の職種について

いる卒業生の把握に重点を置いた。

6) 3) に関連し中蔓延国である中国香港特別区及びシンガポールの塗抹陽性及び培養陽性結核の診断・登録情報について情報を得た。

上記情報の活用のための文献データベースを、改良した分類法・文献整理保管に基づきアップデートを実施した。

<分担金>

結核の世界戦略強化の一環として、下記の2組織に積極的に参加し、その分担金を支払った。

(1) 結核肺疾患予防連合 (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: IULATLD)

本組織は、世界における結核予防活動やその研究を推進している最大の民間連合組織で、世界保健機関 (WHO) への技術的支援機能も果たしている。日本は中心を担うメンバーであり、結核研究所の職員が理事あるいは役員としてその活動に貢献している。

(2) 結核サーベイランス研究機関 (Tuberculosis Surveillance Research Unit: TSRU)

本組織は世界における結核の蔓延とその制圧に関する疫学研究機関で、現在オランダ王立結核予防財団に事務局をおき、IUATLD 本体や WHO に対するシンクタンクとしての重要な機能を果たしている。日本の結核研究所は、オランダ、イギリス、フランス、スウェーデン、ノールウェイ等とともに重要な研究メンバーとして貢献している。近年は、タンザニア、中国、ベトナムなど開発途上国から研究成果が活発に討議されるようになり、途上国の結核対策にも貢献する内容となっている。2009年4月にソウルで行われた会議では、結核研究所からは、カンボジアにおける家族集積性と家族検診の意義に関する研究、東京におけるストレプトマイシン耐性株の伝播状況に関する研究、日本における慢性排菌患者の動向に関する研究、日本の新しいサーベイランスシステムに関する研究の発表を行った。また研究所職員1名が、Scientific Committee メンバーに選出された。

<結核国際移動セミナー事業>

本年度、3カ国で実施した。

(1) フィリピン

平成22年2月23日-同24日にフィリピン国マニラ市トンド地区及びケソン市パヤタス地区を対象地域とし、結核対策を実施する医療従事者、住民保健ボランティア、結核患者とその家族を対象に、“Seminar on Creating Understanding on Data and Knowledge Management of Community Based Responses Against Tuberculosis” と題し、Community DOTS を中心としたセミナーを実施した。平成22年3月16日から同18日に、マニラ市保健局結核担当官を対象とした結核患者疑い患者のDOTSセンターへの確実な紹介の実施と結核患者の診断および治療等に関する情報の効率的な収集方法を含めて、マニラ市及びケソン市結核担当官を対象とした巡回指導技術の向上についてのセミナーを実施した。