

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究
2. 研究開発代表者：加藤誠也（所属）公益財団法人結核予防会結核研究所
3. 研究開発の成果

### (1) 潜在性結核感染症(LTBI)の病態解明

- 1) LTBI における結核菌代謝系の検討：LTBI 病態に関連する結核菌遺伝子検索を目的に、米国で genome annotation 情報を収集した。
- 2) 低酸素環境休眠モデルの検討 低酸素環境で培養した菌の増殖、抗酸性の変化、超微形態学的変化を検討するため、簡便で再現性がある抗酸菌の低酸素環境培養方法を確立した。
- 3) LTBI の診断：新しいインターフェロン $\gamma$ 遊離試験である QuantiFERON<sup>®</sup>-Plus について、小児と免疫抑制状態の成人を対象に、T-SPOT<sup>®</sup> TB との対比や臨床指標との比較による診断特性の分析を開始した。

### (2) 結核患者の病態診断及び治療法の開発

- 1) 結核菌の迅速な検出及び病原性評価法：前研究班で確立した培養結核菌の生死菌判定システムの安定性・効率性を改善させた。臨床検体を用いた最適条件の検討を開始した。また、プラチナ製剤を用いた生死菌判定評価法の検討を開始した。
- 2) 結核におけるヒト血液指標の開発：結核感染・発病において、宿主応答の個体差を反映し、病態解明、補助診断への応用が期待される全血中マイクロ RNA について、次世代シーケンサーを用いた網羅的発現解析を開始した。抗結核薬（リファンピシン）による治療有効性、副作用に関連する薬物代謝関連遺伝子 SLCO1B1 の遺伝的多型情報を抽出した。
- 3) 多剤耐性結核治療の検討：a)多剤耐性結核症例の検討から、リネゾリド使用により排菌停止しない症例が減少したと推定された。b) 新抗結核薬の治験情報を収集し、ベダキリン、デラマニドの併用、リネゾリドの併用による治験が進行していることが判明した。

### (3) 結核菌ゲノム情報の分析

- 1) 東アジアにおける結核菌遺伝子解析：中国、韓国、台湾との共同研究によって樹立した SNP 部位の変異を検出するシステムでそれぞれの地域の結核型別解析を行った結果、地域により主要な系統や含有割合は異なるが、各系統内での SNPs 法による遺伝型はどの地域でもほぼ同じだった。
- 2) ゲノム情報解析システムの開発：次世代シーケンサーにより取得したリードデータから種々のゲノム解析結果を提供できるシステムを開発し、web 上に公開した。菌株間の関連性を可視化する機能を用いて集団感染事例で感染拡大に関与したと思われる菌株の存在を特定できた。
- 3) 伝播経路解明に関するゲノム解析および分子疫学研究：罹患率が高い地域における疫学情報・ゲノムデータを他の地域と比較した結果、特別な結核流行はないと考えられた。

### (4) 低まん延実現に向けての対策研究

- 1) 患者中心の医療と支援：地域連携の評価「服薬支援パス」を開発して試行した。地域連携に関する調査の結果、「保健所への連絡票」の作成が半数、多職種によるカンファレンスは9割で実施されていた。また、国の現行システムのメニュー画面に「服薬支援」を追加する資料を作成した。
- 2) 医療提供体制再構築に関する研究：医療提供体制に関する課題と今後に関する総説を発表した。様々な課題に対応しながら、患者中心の結核医療体制を構築・維持するためには、行政、結核及び一般医療機関、学会・関係団体は連携・協力する必要がある。
- 3) 効果的・効率的スクリーニングの検討を目的に (a)留学生の結核罹患率の検討、(b) 入国前健診の実施による患者発見効率の推定、(c) 入国前健診の現地視察、(d) 航空機における接触者健診の有効性の検討(e)日本における結核健診の経緯と向性に関する論文発表をおこなった。
- 4) 全国薬剤耐性調査：8,320 株分の薬剤耐性情報を入手し、臨床情報と照合のため、保健所における結核登録者情報のデータを収集中である。
- 5) 高齢者のピラジナミドの使用：高齢結核患者におけるピラジナミド使用により、肝障害の発生率、薬の変更は多かったが、死亡率に差はなかった。