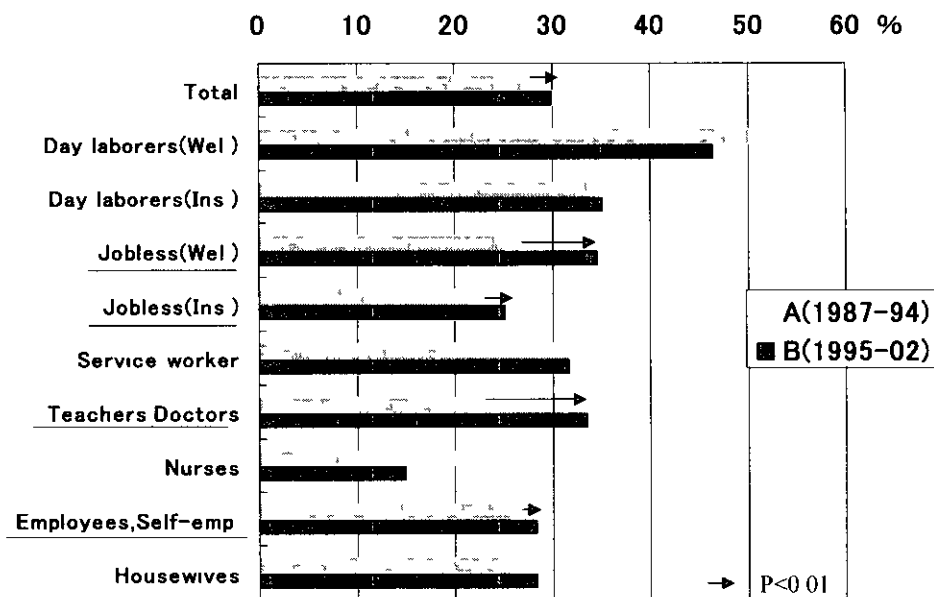
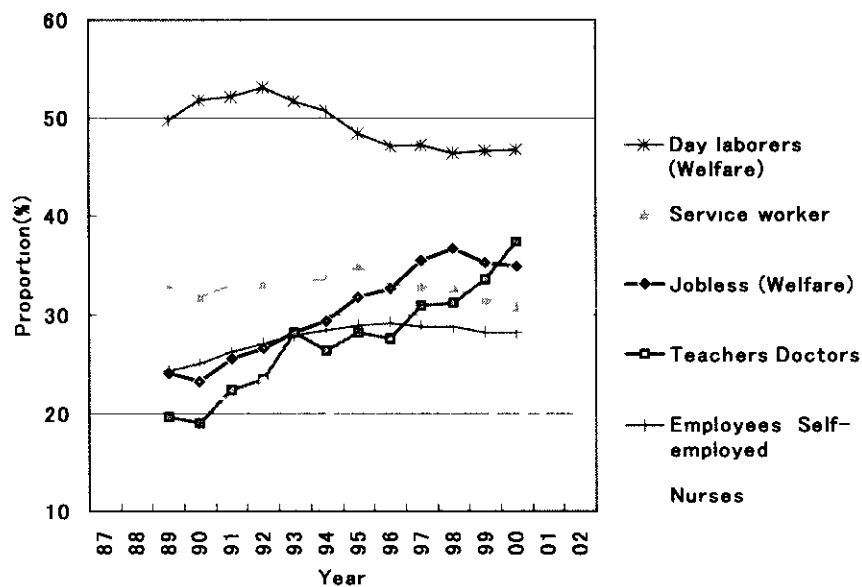


Changes of total delay aged 30-59 years, by occupation group from period A to period B, Japan



Trends of longer total delay by selected occupation among those aged 30-59 years old, 1987-2002, Japan



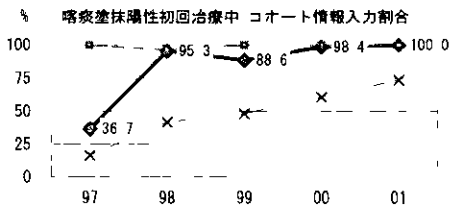
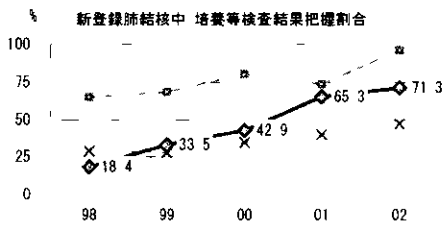
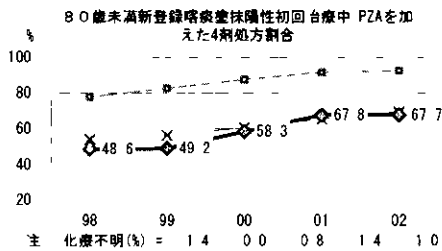
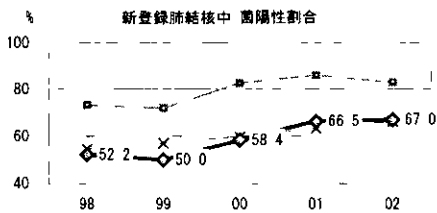
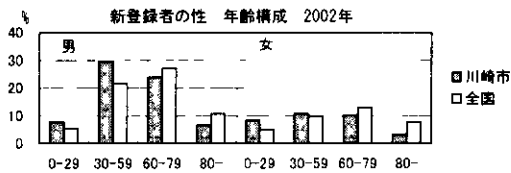
Centered 5-point moving average

注 2000年川崎区でDOT事業開始、2001年他区でコホート検討会開始

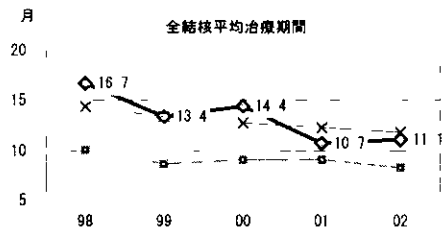
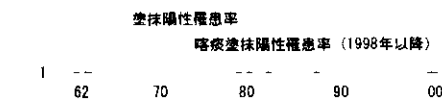
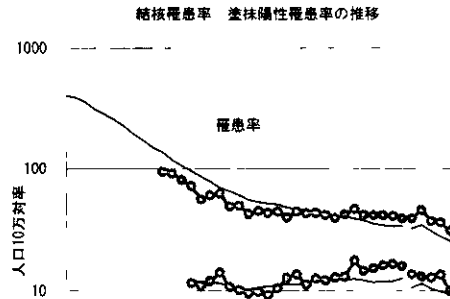
川崎市

人口	1 282 千人	(全国)
新登録中外国人	13 名	3.3% (2.5%)
新登録30-59歳男中無職かつ生保	23 名	19.7% (9.7%)

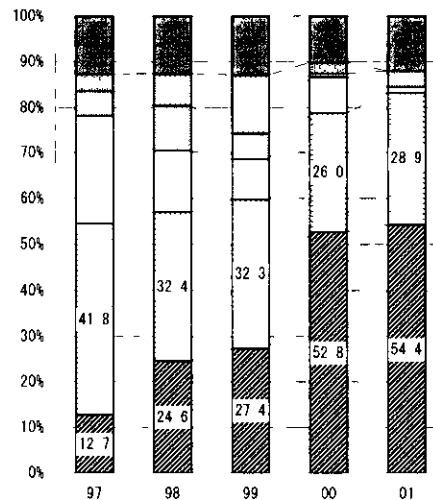
年次推移(年)	98	99	00	01	02
新登録数	483	572	466	463	398
人口10万対率	39.3	46.1	37.3	36.6	31.1
新登録結核喀痰塗抹陽性数	168	163	160	171	128
人口10万対率	13.7	13.1	12.8	13.5	10.0



● 川崎市 ■ 最良県市 × 全国



結核塗抹陽性初回治療者のコホート法による治療成績



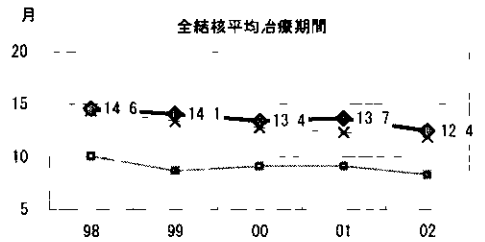
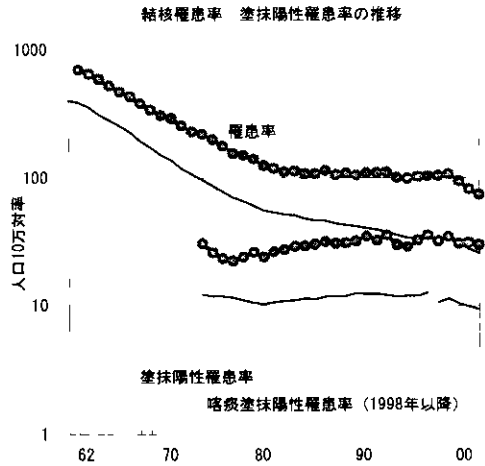
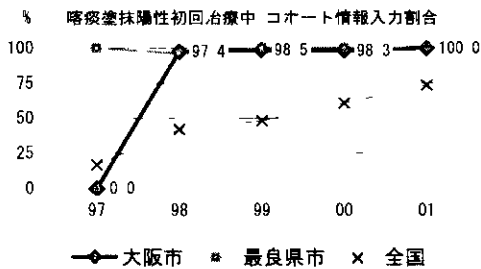
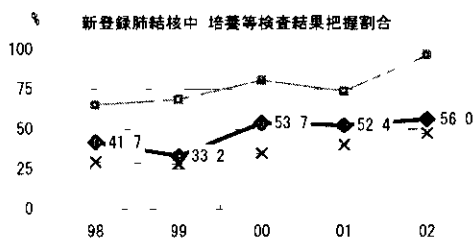
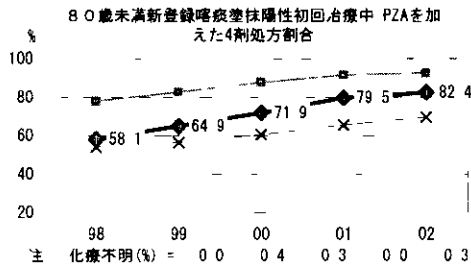
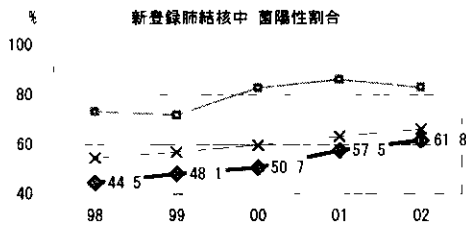
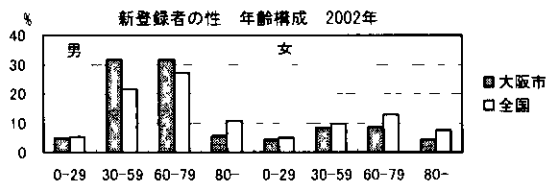
	n=	55	142	124	127	149
死亡	12.7	12.7	12.9	10.2	12.1	
中断脱落	3.6	7.0	12.9	2.4	0.0	
治療失敗	5.5	9.9	5.6	0.8	3.4	
その他	23.6	13.4	8.9	7.9	1.3	
治療成功	54.5	57.0	59.7	78.7	83.2	

注 1998年現状分析開始、1999年あいりんDOTS開始、2001年大阪市版DOTS開始

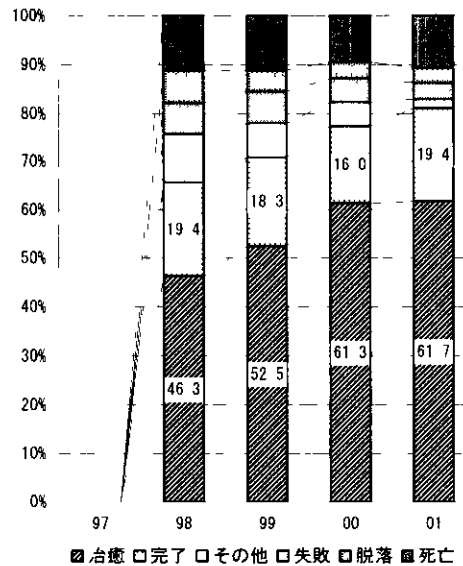
大阪市

人口	2 619 千人	(全国)
新登録中外国人	10 名	0.5% (2.5%)
新登録30-59歳男中無職かつ生保	135 名	21.8% (9.7%)

	98	99	00	01	02
新登録数	2 705	2 792	2 468	2 155	1 949
人口10万対率	104.2	107.7	95.0	82.6	74.4
新登録肺結核喀痰塗抹陽性数	838	901	802	821	784
人口10万対率	32.3	34.7	30.9	31.5	29.9



喀痰塗抹陽性初回治療者のコホート法による治療成績

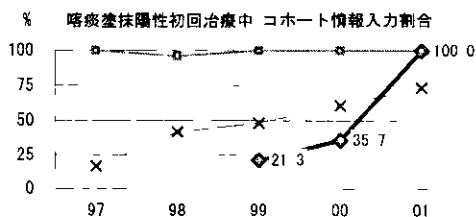
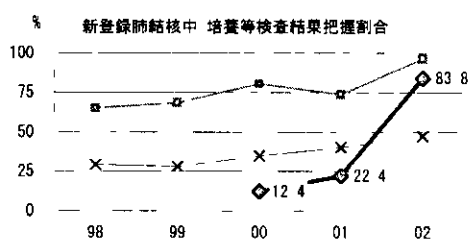
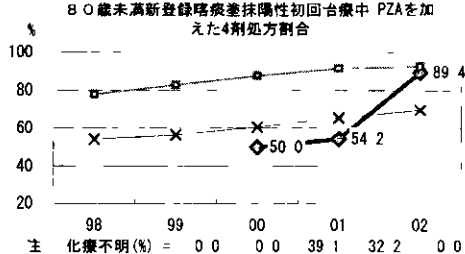
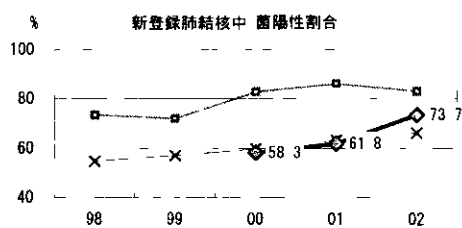
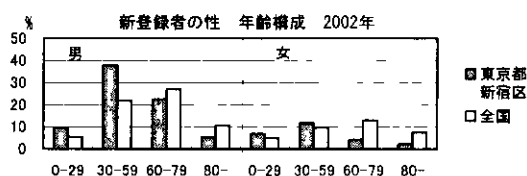


n=	0	674	703	639	666
死亡	0.0	11.1	11.1	9.5	10.7
中断脱落	0.0	6.7	4.4	3.3	3.0
治療失敗	0.0	6.5	6.5	4.9	3.5
その他	0.0	9.9	7.1	5.0	1.8
治療成功	0.0	65.7	70.8	77.3	81.1

東京都新宿区

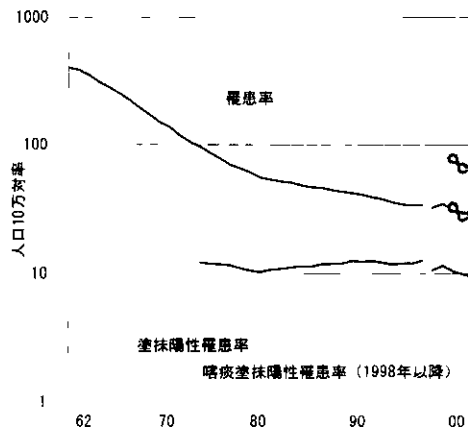
人口	294 029 人	(全国)
新登録中外国人	29 名	15.4% (2.5%)
新登録30-59歳男中無職かつ生保	28 名	39.4% (9.7%)

年次推移(年)	98	99	00	01	02
新登録数	0	0	222	192	188
人口10万対率	0.0	0.0	78.5	66.1	63.9
新登録肺結核喀痰塗抹陽性数	0	0	92	80	86
人口10万対率	0.0	0.0	32.5	27.5	29.3

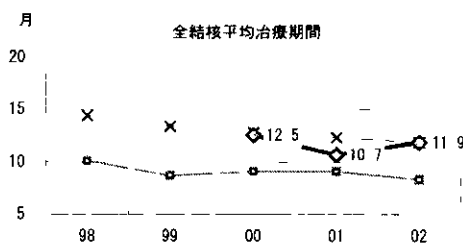


◆ 東京都新宿区 * 最良縣市 × 全国

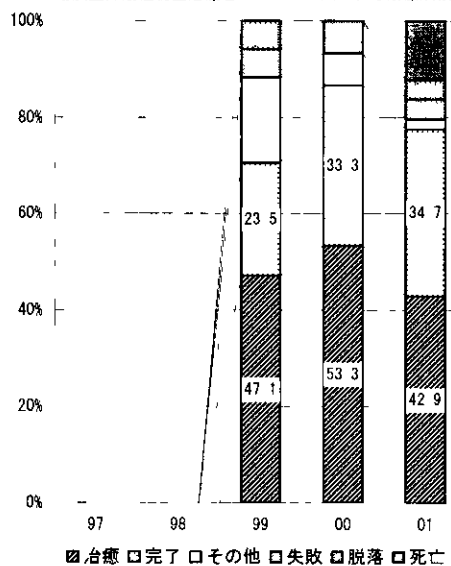
結核罹患率 塗抹陽性罹患率の推移



塗抹陽性罹患率 喀痰塗抹陽性罹患率 (1998年以降)



喀痰塗抹陽性初回治療者のコホート法による治療成績



	n=	0	0	17	15	49
死亡	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.2
中断脱落	0.0	0.0	5.9	0.0	4.1	4.1
治療失敗	0.0	0.0	5.9	6.7	4.1	4.1
その他	0.0	0.0	17.6	6.7	2.0	2.0
治療成功	0.0	0.0	70.6	86.7	77.6	77.6

都市における結核の感染経路に関する研究

分担研究者 高橋 光良 結核研究所 結核菌情報科科长

研究要旨

都市型部において、結核発病のリスクの高いホームレスかその感染・発病に大きく関与していると考えられている。特に、これらの集団では薬剤耐性結核菌の割合が高く結核の再興感染症としての影響が懸念される。我々は IS6110 および二次的マーカー (Spoligotyping, Variable number of tandem repeats(VNTR),MPTR,RD 領域)を用いてハイリスク集団に焦点を絞り、東京新宿を中心としたホームレス結核患者の伝播様式の解析を行う。その結果、臨床分離 111 株中クラスター形成群は 10 個存在し、その内て完全一致したグループは 6 個、グループ内の症例数は平均 35 例、また二本ハントの違いを含めるとグループは 8 個存在し、グループ内の症例数は平均 43 例であった。一般住民は 10%に対して住所不定者の 50%が完全一致でクラスターを形成していた。また、住所不定者ではクラスターを形成した群の平均年齢が、非形成群に比べて若かった。さらに、クラスター形成群の住所不定者は新宿西口に利用をあげているものか多かった。加えて、外国株とのクラスター解析では今回分離した株との類似性はカンホノアとホリヒア株に相関が見られた。現在感染源追跡の疫学調査を行っている

A 研究目的

全世界で発生する結核患者は年間約 830 万人で、約 200 万人が結核で死亡している¹⁾。本邦では 2003 年度の結核の統計によれば結核は年間 2,316 人が死亡しており、32,828 人が新規されている最大の感染症である。新登録患者で高齢者、超高齢者の割合は年々増加しているか、70 歳以上の占める割合は、41.5%と初めて 40%を超えた。一方 39 歳以下の割合はあまり変わっていないか、20 歳代で急に罹患率が高くなることは注目値する。10 歳代新登録患者数は 376 人(罹患率 2.8)に対し、20 歳代は 2,883 人(罹患率 16.5)で、感染性の高い喀痰塗抹陽性者が 805 人(罹患率 4.6)となり、社会生活が始まるこの世代に新たな感染が

起こっていることか示される²⁾。1992 年度より結核感染の疫学に分離結核菌の RFLP 分析が導入されるようになり、感染源の特定がより確実になった。病院、老人特別養護施設など易感染宿主が入居している施設における結核の集団発生が多発している。また、拘留所 刑務所やホームレスシェルター等限られた空間内での集団生活、学校や事業所など一定の場所に長時間いる場合、遊興施設への高頻度の出入り、あるいは若年者など結核未感染者の増加等か上げられる。感染における環境の因子として、結核は 100%空気感染による暴露が考えられており、最近の機密性の高い住居環境の要因、冷暖房に際しての空気循環が考えられる。世界的に薬剤耐性結核菌による集団感染や院内感染事例や保健婦への感染例が

報告されている。これまでに本邦においても薬剤耐性結核菌による院内感染・家族内感染事例が報告され、耐性菌での感染が懸念されている。近年、結核菌の伝播を科学的に証明する手段として分子疫学的手法が確立され *population* を基にした感染源追跡が実施されている²³⁾。この中で都市型結核は外国人結核 高齢者結核・住所不定者のリスク集団に集約されてきている。ここでは住所不定者の結核菌の伝播をモニタリングするために *IS6110 DNA fingerprinting* 法で住所不定者を含む東京都新宿区の結核患者の結核菌分離株を用いて検討を行った。これらの結果より同一パターンが検出された患者間の接触状況について疫学的な検討を加える。

B 研究方法

1) 対象検体

1-1) 新宿区の患者分離株

平成14年9月以降の新宿区結核登録患者において、医療機関検査室または外注検査機関で分離・同定され、2004年1月までに新宿区保健所に分与された結核菌111株。菌の収集に関しては新宿保健所が行った。(資料1参照)

1-2) 蔓延国の菌株

比較のための外国株として韓国、インド、インドネシア、ネパール、タイ、イエメン、ボリビア、フィリピン、韓国、モンゴル、マレーシア、ミャンマー株を用いた。

2) 検体と背景情報の収集

2-1) 結核登録時塗抹陽性者に関しては、培養陽性でヒト型結核菌であった場合には菌株分与を受けたいことを主治医に伝えておく。登録時塗抹陰性者に関しては、培養陽

性でヒト型結核菌であると把握した段階で菌株分与を受けたいと主治医に伝える。

2-2) 病院長に依頼書(様式8)、同意書不要の文書(様式9)を送付する。主治医には、個別の依頼書(様式1または11)、依頼書(様式8)、同意書不要の文書(様式9)を送付する。

2-3) 外注会社に菌検査を依頼している病院の場合は、外注会社の担当者にも連絡する。病院と会社の連絡は、主治医を通して院内細菌検査室と会社担当者に一任する。外注会社か検査終了し次第、菌を病院に返却し、会社から保健所に連絡する。

2-4) 菌株分与は、あらかじめ各病院検査室および結核研究所と日程を調節する。

2-5) 保健師は菌株分与・搬入までの間に、患者本人より面接票(様式2)の内容に基づき、聞き取りを十分にしておく。面接票(B5版)は拡大コピー(A4版)を2枚とり、1枚は結核研究所にヒンフルカードのコピー(個人情報を消去したもの)と一緒に提出し、もう1枚は台帳検体番号順に綴り、保管する。

2-6) 病院での菌株分与受領・結核研究所への搬入、面接票 ヒンフルカードのコピーの提出に関しては、研究班が雇いあげた職員が行う。その職員は、医療機関訪問などに際しては、身分証明書を携帯する。また、職務従事に際しては、事故のないよう心かける。

2-7) 菌株分与を受ける際には、2枚綴りの受領書(様式4)を作成し、1枚は相手方に提出し、控えは検体番号順に保管する。菌株を受け取った際には、個人名はすべて消去し、台帳検体番号と保健所名を記したノールを検体に貼ることにより識別する。

2-8) 菌株は送付書(様式6)を添えて搬入す

る。搬入には専用の容器及びカハンを使用する。搬入時は容器・カハンごと搬入し、カハンは結核研究所にて滅菌を行う。搬入時に研究所に保管してある容器と滅菌済カハンを持ち帰り、次回の搬入に使用する。

2 9) 面接票のコピーとヒシフルカードのコピーは 1 組にして結核研究所に提出する。

2 10) 分与 搬入する菌株に関しては、台帳にて管理する。

3) DNA の抽出と精製

M tuberculosis は Middlebrook 7H9 液体培地に接種して 2 週間 37°C で培養し、15 ml をエノペントルフチューブに取り 80°C で 20 分間加熱して集菌した。Lysozyme を最終濃度 2mg/ml の Lysozyme を加え 37°C で一昼夜インキュベーションする。次いでエノペン用の攪拌棒を用いて菌塊をホモシネートし、エノペントルフチューブに抽出溶液 I を 300 μ l と RNase 5 μ l を分注する。溶菌溶液 II を 150 μ l 加えてホルテノクスミキサーで攪拌後、50°C で 30 分間インキュベーションする。5,000 rpm で軽く遠心して溶液をキャップから取り除き酢酸ナトリウム溶液 III を 150 μ l 加え、水上で 15 分間静置後 4°C にて 15,000 rpm で 10 分間遠心する。新たなチューブを用意して上清を取り、2 等量のエタノールを加えて混和し、12,000 rpm で 10 分間遠心する。速やかに上清を捨て沈渣を 70% エタノールで洗い乾燥させる。260nm の吸光度を測定して 2 μ g に調整後制限酵素 *PvuII* で消化してアガロース電気泳動に使用する。4)。

4) ヒオチン化プローブの精製

プローブとして結核菌 IS6110 由来 245bp の PCR 産物をオリゴラベリング法のヒオチン化-dCTP の取込みで標識した。

また、 λ *HindIII* と ϕ 174 *HaeIII* の内部マーカーは 4ng/lane を入れて電気泳動後、Digoxigenin dCTP 標識 λ *HindIII* と ϕ 174 *HaeIII* のプローブを用いて分析標準法⁵⁾にて分析した。

5) DNA の検出とクラスター解析

精製結核菌 DNA を制限酵素 *PvuII* で消化後、電気泳動、ナイロンフィルターへの転写および UV 固定を行った。次いで 65°C でササーンハイブリダイゼーションを行った。洗浄後、ヒオチン化プローブ IS6110 はアルカリホスファターゼ標識ストレプトアヒニン液を添加後、化学発光物質を加え X 線ファルム上でハントを検出した。さらに確認のために 2 回分析を行った。一方、Digoxigenin 標識 DNA は抗 Digoxigenin ペルオキシダーゼ (POD) を用いて Enhanced Chemi-luminescence

(ECL, Amersham pharmacia biotech) の化学発光にて検出し、Bio-Image 社の Whole Band Analyzer Ver 3 2 1 に X 線ファルム上の結核菌のハントと内部マーカーである λ *HindIII* + ϕ X174 *HaeIII* のハントを取込みクラスター解析し、前回構築したコンピュータ患者管理システムを用いて分離された結核菌の IS6110 をプローブとした RFLP 分析パターンと患者個人票からクラスター解析した。

6) 疫学情報との比較

クラスター形成群および類似の菌株においては、それぞれの中での接触状況について、2) の方法で保健所が収集した情報に基づき検討した。クラスター形成群と非形成群の違いを、年齢、生活の場、その他の患者属性について比較した。

C、D 結果と考察

臨床分離 111 株中クラスター形成群は 10 個存在し、その内で完全一致したグループは 6 個、グループ内の症例数は平均 35 例、また二本ハントの違いを含めるとグループは 8 個存在し、グループ内の症例数は平均 43 例であった (図 1, 図 2)。また、クラスター形成群の住所不定者は新宿西口に利用をあげているものか多かった (図 3, 図 4)。加えて、外国株とのクラスター解析では今回分離した株との類似性はカンホンアとポリヒア株に相関が見られた。現在感染源追跡の疫学調査を行っている。これまでの研究で従来の接触者追跡調査との比較において DNA fingerprint の有効性を試みる報告がなされた。これは質問表を基にした従来の接触者追跡の調査結果と RFLP 分析の結果で得られたクラスターの比較によって行われた。サンフランシスコ、アムステルダムとチューリッヒの人口集団を基にした研究で DNA fingerprint によりリンクした症例の調査でも (5 から 10% の幅) ごく一部だけか質問表を用いた従来の接触者追跡を基にリンクした。それゆえ、短時間の接触を通して結核の伝播が疑われない場合は接触者追跡の伝統的な手法により追跡不可能であった。これは DNA fingerprint のリンクが適切であることを意味している。Sebek⁶⁾らは最近 784 名の接触者調査の結果 DNA fingerprint によって二次、三次的な接触を証明した。31%が初めの輪に見られ、29%が 2 の輪に、40%が 3 の輪とそれ以降の輪に見られた。これは 784 名の DNA fingerprint で伝播が検出された接点の多く (45%) が、伝播が感染源の明確な接点の患者間に見られず、感染源とのゆるい接

点も見られなかった。患者間で見られることを意味している。5 年間のオランダの人口集団を基にした研究では 23 から 47 名の患者が存在する 5 つの大きなクラスターが接触調査時間、場所およびリスク因子を基にした患者間での疫学的な関連を示した。

さらに、DNA fingerprint は一般的に追跡不可能な短時間の接触を通して発生する伝播が非常に多く引き起こされていることが示されている。DNA fingerprint の主な貢献は感染源追跡を施行しないコミュニティや地区での推測されない伝播を浮かび上からせる能力である。今回の我々の調査においても疫学情報のある 80 株中 RFLP パターンが完全一致する住所不定者は 50% 存在し、2 本ハント違いのパターンも含めると 60% 存在していた (表 1)。また、一般住民からのパターンの一致率をみると 10% と低く、住所不定者の結核感染伝播は高いことを示している。しかし、IS6110 を基本とした RFLP タイピングは結核症例の間での信頼のある指標とならない。(例えば、同一 fingerprint は密な関連を立証できない場合もある。) 実際、Braden⁷⁾らはアラカナス地方で同一 DNA fingerprint の分離株を検出したか、接点を持たないと考えられた広域地区の高齢者に起因していた。同様の所見は未発表であるかオランダの高齢者間の症例に報告されている。マラウイとケニアでの研究もまた広域地区からの株が明確な疫学的接触なしに同一の DNA fingerprint が検出されている。特に共通祖先でよく保存された株がいくらかの地区で安定に同一 IS6110 RFLP パターンが検出される。疫学的な解釈では見分けがつかないことを示しているのたろう。

考えられる他の要因は IS6110 コピー数か結核菌群のゲノムにランダムに分布されていないことか示されている。幾つかの位置でハントか偶然に予想していたよりも有意に多く検出される場合は株間の相関における疫学的な解釈の妨げになるだろう。

このように DNA fingerprint はパターンか伝播を証明する物でないことを条件にすれば結核伝播の研究で有益な手段であると思われる。DNA fingerprint を用いて結核の伝播か非常に短時間の接触や感染集団の外で起こりうることか示されている。接触の伝統的な調査を根本から再考する時なのかもしれない。異なるレベルの結核の推測できない伝播を研究する手段として従来の感染源追跡に DNA fingerprint を付加するのは価値があるように思えるし、いくつかの状況では感染源追跡カイトに用いるべきである。これは特に結核根絶か見えてきた結核低蔓延国で重要である。

共通の祖先を持つ結核菌か同じ DNA fingerprint を示すことから結核の伝播を分子疫学的な研究で行うことかできる。結核菌の菌株間で同一か非常に類似した DNA fingerprint を示し、また個々の患者から遺伝学的に分類できない株か分離される場合、これらの菌株を” クラスタ”と呼ぶ。オランダにおいて、1993 年から分離された全結核菌群の菌の DNA fingerprint か行われている。最初の 2 年間はクラスタに分けられる結核菌の数は急激に増えているか、その後上昇はほとんど見られなくなっている。このことは最近の伝播に影響するクラスタリングの程度は分析期間に強く依存することを示している。すなわち最後の 2 年以内では新しい遺伝子型を持つ菌株の多く

は同定されないと考えられ、最近の伝播を過小評価している。最近のモニタリングでは最近の伝播によって変化するクラスタリングと疾患の比率は患者の年齢にも依存することか示唆されている。

最近まで結核低蔓延地域では内因性再燃か主な結核の発病の原因と見なされていた。デンマーク、ニューヨーク、サンフランシスコ、オランダにおいて行われた人口集団を基にした研究から平均 43%の結核患者から分離された菌かクラスタに含まれたことから最近の感染であることが示された。このことは低蔓延地域においても有意の数の結核患者か最近の感染によって発生していることを示している。さらにサンフランシスコでは、2 年間以上の研究で発生した患者のうちの 6%か一人の患者からの直接あるいは間接的な感染であることか示されている。

これら全ての研究ではクラスタを形成する患者は若い世代であったか、低蔓延地域でさえ高齢患者もまたクラスタの形成を伴う。オランダでは予想されたように、クラスタを形成しない、内因性再燃と思われる患者は比較的高齢の 65 歳以上の患者において高かった。しかしながら、クラスタ化の患者の割合は低かったか、クラスタ化する患者での発生率は高齢患者と若年齢患者で同であった。

スイスやノルウェーのようないくつかの低蔓延地域ではクラスタ化する分離株の比率は低く、それぞれ 17%、16%であった。これらの国では最近の感染か結核の原因としては少ないことを示している。クラスタ化した割合を分析する際にはその集団における結核患者の割合の情報か重要である。

全ての患者分離株を対象にすることはできないか、クラスター化の比率はサンプリングの完全さに強く依存する。不完全なサンプリングは多くの患者分離株を対象に疫学調査した場合でさえ、クラスター化の比率を過小評価することになる。

これらの分子集団を基にした研究ではクラスター化する菌株に対するリスク因子の決定も可能にする。例えばニューヨークにおける研究では HIV 陽性および HIV 陰性のヒスパニック系の多剤耐性結核菌による感染、低所得の若い世代においてクラスター化された結核菌分離株の保持と相関している。

長期にわたって結核症を患っている患者から期間をあけて単離された菌株間同士の IS6110 の RFLP パターンを比較することにより IS6110 の安定性の研究が行われた。サンフランシスコにおける研究では同一の患者から 90 日以上おいて単離された 29% の分離株でほとんど RFLP のパターンの変化が認められなかった⁸⁾。PGRS RFLP のパターンはより安定性が低かったことから、IS6110 と PGRS RFLP の変化は独立に起こっていると考えられた。オランダでは 544 の連続的に採取した患者分離株を対象にして IS6110 の RFLP パターンの安定性が検討されたか、その転位活性は 32 年であり、サンフランシスコの例と比べてより安定性が高いという結果が示された。両者の違いとして考えられるのはサンフランシスコの例では分離株を再培養しており、その結果 DNA に変化が生じた可能性があるという点である。オランダの例ではオランダの RFLP のパターンを比較しておりかつ、期間内の検査室の手技は同一であった。

IS6110 の残存分析を用いたオランダの研究では、IS6110 の RFLP パターンの転位活性は 3-4 年であることが示された。このことは半数の菌株において 3-4 年で 1 つのハントに変化が見られるということを示している。この 34 年という時間は疫学的に関係のある菌株と異なる菌株を区別するのに十分であり、IS6110 を用いた DNA fingerprint の結核伝播の疫学研究における有用性を支持するものである。この意味で今回我々は 2 本ハントまでの違いを考慮に入れて分析した。その結果はパターンの完全一致住所不定結核患者は働き盛りの平均年齢 48.1 であり(表 2)、次世代への感染を誘引するリスクがあると考えられる。このことから、都市型結核における住所不定者への更なる DOT 対策の強化が必要となる。

E 結論

都市型結核では高齢者結核・在日外国人結核および住所不定者の結核が大きな問題となっている。中でも、住所不定者は結核のハイリスク集団として注目されているか、感染源としての疫学的な研究は不十分である。2003 6 から東京新宿区で分離された結核菌 111 株を用いて RFLP 分析を行った。その結果、一般住民は 10% に対して住所不定者の 50% が完全一致でクラスターを形成していた。また、住所不定者ではクラスターを形成した群の平均年齢が、非形成群に比べて若かった。さらに、クラスター形成群の住所不定者は新宿西口に利用をあげているものが多かった。加えて、外国株とのクラスター解析では今回分離した株との類似性はカンホンアとホリヒア株に相関が見

られた。現在感染源追跡の疫学調査を行っている。

F 健康危険情報

東京新宿区に在住する住所不定者間の結核感染は一般住民の5倍に達することか判った。最近の治療はDOTが主流であるか、生活困窮者ゆえの問題から、治療脱落・放浪・治療拒否等の患者が多々おり、一般への結核伝播が懸念される。行政的な対応により結核対策を講ずる必要かあると考えられる。

G 研究発表

1 論文発表

a 刊行物

1 高橋光良 結核と他の抗酸菌感染症の分子疫学 主な方法論と成果・呼吸器疾患・結核食料と展望 2002 41 5 31(翻訳)

2 論文

1 高橋光良 結核分子疫学の成果と展望 結核 2002 11 741 752

2 高橋光良 結核菌 DNA の RFLP 分析を用いた結核分子疫学の研究と実践 結核 2003 10 641 651

3 伊藤邦彦、高橋光良、吉山崇、和田雅子、尾形英雄 重感染による多剤耐性肺結核 2004 投稿中

4 Hirano K, Aono A, Takahashi M, Abe C Mutations including IS6110 insertion in the gene encoding the MPB64 protein of Capilia TB-negative *Mycobacterium tuberculosis* isolates J Clin Microbiol 2004 .42(1) 390 2

b 学会発表

1 御手洗聡、高橋光良、鹿住裕子、大泉耕太郎 サンビア国刑務所における結核感染の分子疫学的解析 結核 2003 78(3) 209

2 平野和重、青野昭雄、浜崎園美、高橋光良、鹿住祐子、深澤豊、阿部千代治 キャピリア TB 陰性結核菌と 2000 実験結核抄録 Vol 70 36 37

3 高橋光良 RFLP 分析 日本呼吸器学会誌抄録

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

【文献】

1) Enarson DA, Chretien J Epidemiology of respiratory infectious disease Curr Opin Med 1999 5 128 35

2) Small, PM, M D, Hopewell, PC, M D, Singh, S P, B S, Paz, A, M D, Parsonnet, J, M D, Ruston, D C, B S, Schecter, G F, M D, M P H, Daley, C L, M D, and Schoolnik, G K, M D 1994 The epidemiology of Tuberculosis in San Francisco - A population-based study using conventional and molecular methods- N Engl J Med 330 1703-1709

3) Chaves, F, Dronda, F, Cave, M D, Alonso-sanz, M, Gonzalez-Lopez, A, Eisenach, D, Ortega, A, Lopez cubero, L, Fernandez Martin, I, Catalan, S, and Bates, J H 1997 A longitudinal study of transmission of Tuberculosis in a large prison population Am J Respir Crit Care Med 155 719 725

4) Anil K Jhingan, 1992 A novel Technology for DNA isolation Methods in Molecular and cellular Biology 3 15 22

5) Van Embden, J D A , Cave, M D , Crawford, J T , Dale, J W , Eisenach, K D , Gicquel, B , Hermans, P , Martin, C , McAdam, R , Shinmck, T M , and Small, P M 1993 Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting Recommendations for a Standardized methodology J Clin Microbiol 31 406 409

6) Sebek M DNA fingerprinting and contact investigation Int J Tuberc Lung Dis 2000 Feb, 4(2 Suppl 1) S45-8 No abstract available

7) Braden CR, Templeton GL, Cave MD, Valway S, Onorato IM, Castro KG, Moers D, Yang Z, Stead WW, Bates JH Interpretation of restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a state with a large rural population J Infect Dis 1997 Jun, 175 (6) 1446 52

8) Yeh, R W , de Leon, A P , Agasino, C B , et al Stability of *Mycobacterium tuberculosis* DNA Genotypes J Infect Dis 1998, 171 1504 1513

菊池潤一、辰巳由里子、渡邊紀明（東京都新宿区保健所）

<研究協力者>

大森正子、鹿住裕子、関谷幸江、内村和宏、星野齊之、吉山 崇（結核研究所）
長谷 篤（大阪市環境科学研究所）
永井 惠、長峰路子、高尾良子、神楽岡啓、松浦美紀、狩野千草、井口理、山田乃理、

図 2 特定地区における住所不定者を含む結核患者から分離された結核菌のRFLP分析(2)

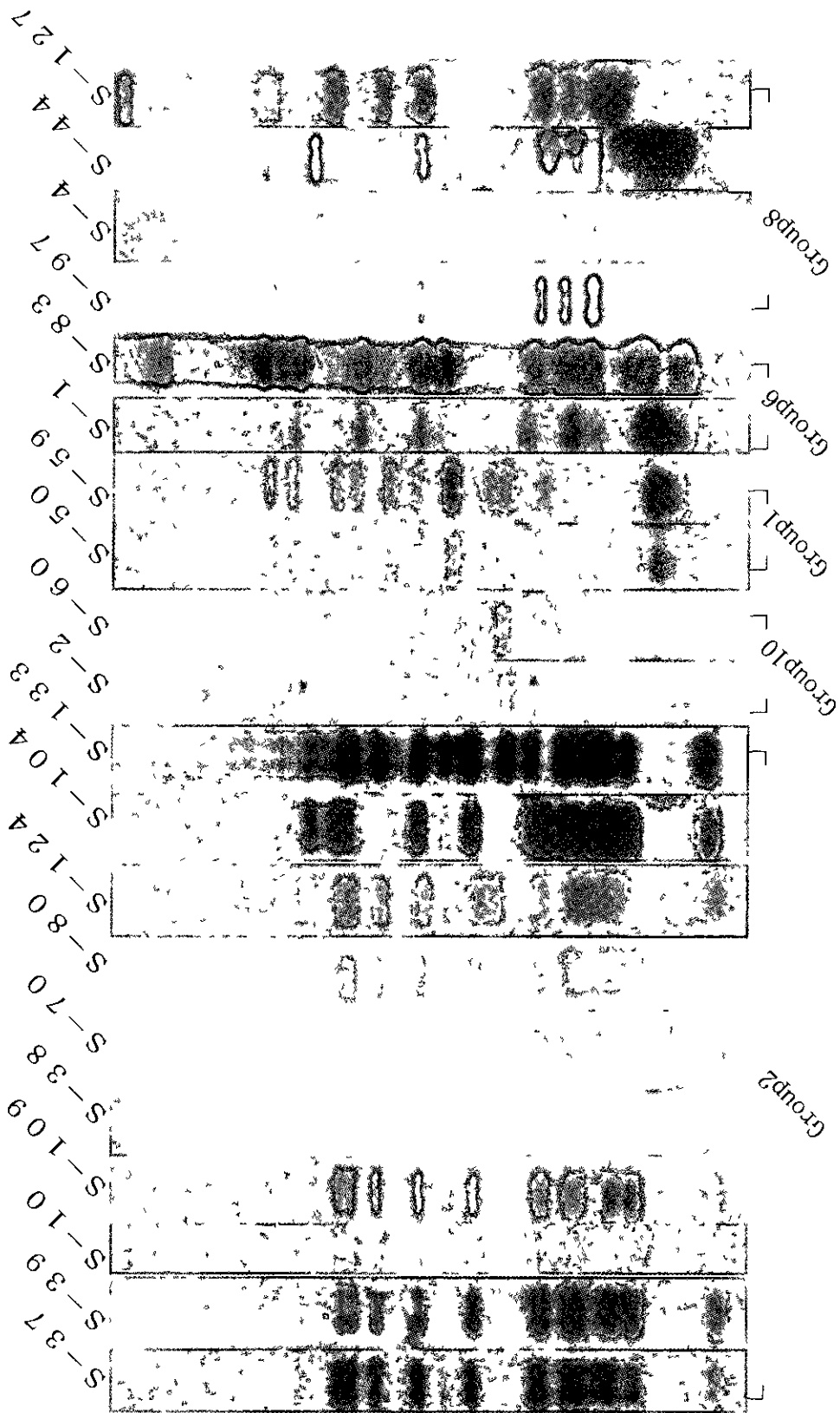
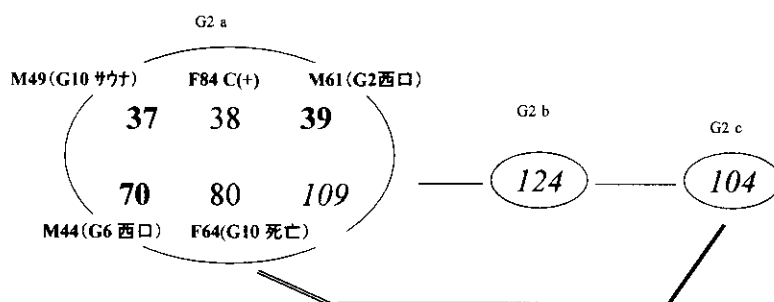


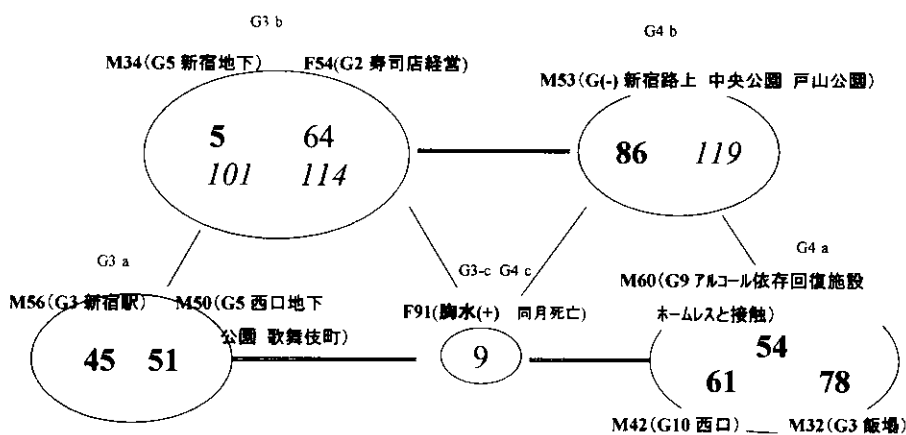
図 3



太字 住所不定 細字 その他 イタ ビジなし

—— 一本違い ——— 二本違い

図 4



太字 住所不定 細字 その他 イタ ビジなし

—— 一本違い ——— 二本違い

表.1. 疫学情報のある80例中

	住所不定	一般
完全一致(再掲)	10 (50%)	6 (10%)
2本バンド違いまで含む	12 (60%)	12 (20%)
関連なし	8 (40%)	48 (80%)
計	20 (100%)	60 (100%)

表.2. 疫学情報のある80例中、年齢不明4名を除く76例について (平均年齢)

	住所不定	一般
完全一致(再掲)	10 (48.1才)	6 (62.5才)
2本バンド違いまで含む	12 (47.9才)	12 (64.2才)
関連なし	7 (58.6才)	47 (50.6才)
計	19 (51.8才)	59 (53.4才)

資料1 新宿区登録患者の結核菌型別検査（RFLP）分析

研究協力者 長嶺路子、永井恵、高尾良子、神楽岡澄、松浦美紀、狩野千草、井口理、山田万理、菊池潤一、辰巳由里子、渡邊紀明（新宿区保健所）

目的】新宿区の結核罹患率は、全国および東京との平均と比較しても、はるかに高率である。それは、路上生活者や外国人の存在か大きいか、一般住民の結核罹患率も全国平均を上回っている。本件急は、新宿区結核登録患者から分離された結核菌株を収集し、RFLP パターンのクラスター解析をすることで、新宿区内の結核菌株側から見た結核の蔓延状況を把握することを目的とする。RFLP パターンを集積・解析することで、感染源・感染経路の解明に役立てることを期待する。

対象】平成 14 年 9 月以降の新宿区結核登録患者において、医療機関検査室または外庄検査機関で分離・同定され、新宿区保健所に分与された結核菌のすべてを対象とする。検体の種類は問わない。少なくとも 3 年間は実施する(平成 13 年の実績をみると、培養陽性例は 117 件。よって、平成 14 年 9 月から平成 15 年 3 月までの期間では、約 40 から 50 件ほどと思われる。)

方法】医療機関より分与された菌株について、(財)結核予防会結核研究所基礎研究部細菌学科(科長 高橋光良)に搬入し、RFLP 分析を行う。

手順】1)結核登録時塗末陽性者に関しては、培養陽性でヒト型結核菌であった場合には菌株分与を受けたいことを主治医に伝えておく。登録時塗末陰性者に関しては、培養陽性でヒト型結核菌であると把握した段階で菌株分与を受けたいと主治医に伝える。

2)病院長に依頼書(様式 8)、同意書不要の文書(様式 9)を送付する。主治医には、個別の依頼書(様式 1 または 11)、依頼書(様式 8)、同意書不要の文書(様式 9)を送付する。

3)外庄会社に菌検査を依頼している病院の場合は、外庄会社の担当者にも連絡する。病院と会社の連絡は、主治医を通して院内細菌検査室と会社担当者に一任する。外庄会社か検査終了し次第、菌を病院に返却し、会社から保健所に連絡する。

4)菌株分与は、あらかじめ各病院検査室および結核研究所と日程を調節する。

5)保健師は菌菌株分与・搬入までの間に、患者本人より面接票(様式 2)の内容に基づき、聞き取りを十分にしておく。面接票(B5 版)は拡大コピー(A4 版)を 2 枚とり、1 枚は結核研究所にヒンフルカートのコピー(個人情報情報を消去したもの)と一緒に提出し、もう 1 枚は台帳検体番号順に綴り、保管する。

6)病院での菌株分与受領 結核研究所への搬入、面接票・ヒンフルカートのコピーの提出に関しては、研究班か雇いあげた職員が行う。その職員は、医療機関訪問などに際しては、身分証明書を持参する。また、職務従事に際しては、事故のないよう心かける。

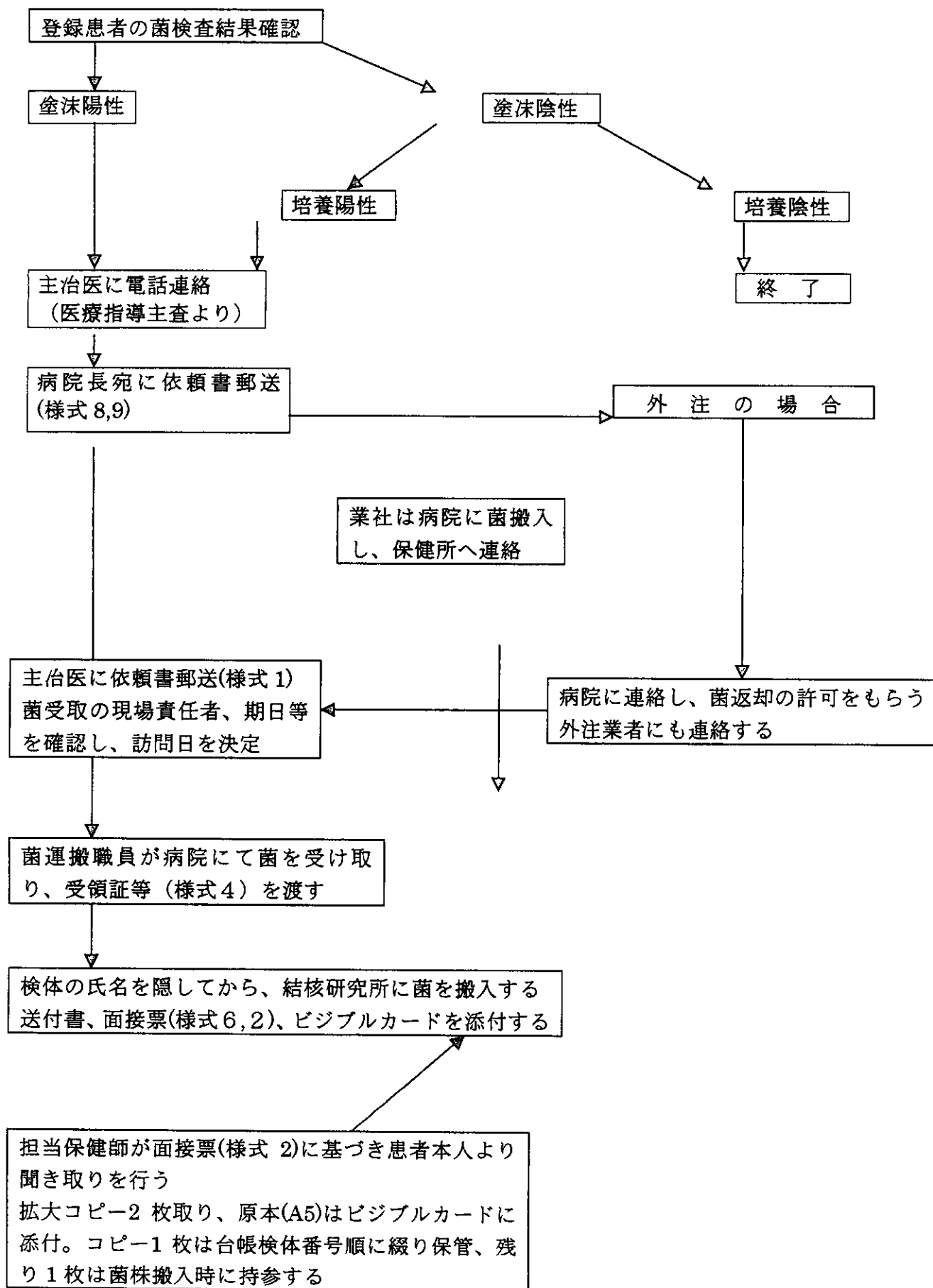
7)菌株分与を受けるときには、2 枚綴りの受領書(様式 4)を作成し、1 枚は相手方に提出し、控えは検体番号順に保管する。菌株を受け取った際には、個人名はすべて消去し、台帳検体番号と保健所名を記したシールを検体に貼ることにより識別する。

8)菌株は送付書(様式 6)を添えて搬入する。搬入には専用の容器およびカハンを使用する。搬入時は容器 カハンごと搬入し、カハンは結核研究所にて滅菌を行う。搬入時に研究所に保管してある容器と滅菌済みカハンを持ち帰り、次回の搬入に使用する。

9)面接票のコピーとヒンフルカートのコピーは 1 組にして結核研究所に提出する。

10)分与・搬入する菌株に関しては、台帳(様式 5)にて管理する。

RFLP 流れ図



(様式1)

	病院	平成	年	月	日
・ 病院長	先生				
・ 呼吸器科	先生				
・ 担当医	先生				
・ 細菌検査室	担当者様				新宿区保健所長

結核患者に関する菌株分与の依頼について

結核医療の推進につきましては、平素より格別のご尽力を賜り、厚くお礼申し上げます。

今般、当保健所は厚生労働科学研究（新興・再興感染症）石川班分担研究の一環として、H14年9月以降の新宿区結核登録患者において培養陽性者全員の菌株のRFLP分析を行い、それを集積することによって結核菌伝播経路を分析していくことといたしました。RFLP分析は（財）結核予防会結核研究所にて実施し、菌株の運搬は当方にて責任を持ってとりおこないます。したがって、下記患者の菌株分与をお願いいたしたく、ご協力方よろしくお願い致します。

今回の研究は感染経路の探索を目的とし、感染源等を特定するものではありません。したがって、氏名、年齢、住所等の個人を特定するような情報および医療機関に関する情報が、外部に出ることはありません。なお菌分与に際しては、患者本人の同意書の提出は不要です。

今回の研究へのご協力を切にお願い申し上げます。

記

ID No (カルテNo)

(フリカナ) ()
患者氏名 _____ 性別 男・女 生年月日 T・S・H 年 月 日

患者住所 _____

月 日 () に菌株回収に伺いますので、検査室にご連絡の程お願い申し上げます。

月 頃に長嶺より確認の電話をさせていただきます。

なお、菌株が既に破棄されている場合などございましたら、御一報頂けると幸いです。

(問合せ先)

新宿区保健所 予防課

〒160-0022 新宿区新宿5丁目18番地21号

新宿区役所第二分庁舎

TEL 03(5273)3859

FAX 03(5273)3820

e-mail

予防課長 医師

医療指導主査 医師

事務

