

対応策として年報報告処理をした時にできる fl ファイルを利用することでコホート情報の精度管理向上。この手順でコホート情報不明者の整理番号を探し、入力後には再度コホート法による治療成績の表を確認する。この繰り返しのあともう一度年報報告処理をする。

この方法でコホート情報の精度管理は可能だが、このようにして確認した結果がシステムの制限から精度管理に反映されない場合もある。例えば観察医務院から死亡情報が入手できる自治体で、死亡後登録削除を実施した場合、治療内容は「無し・不明」で一括され、これはコホート分析対象から除かれているため、治療成績の死亡には入っていない。これをコホート対象とすべきか否かについては発生動向調査システムの問題ではあるが、都市部のホームレス結核患者の多い保健所ではこのような例は少なくない。治療成績評価の対象の取り扱いについては今後の検討課題と考える。

2) 結核対策活動評価図

結核対策活動評価図は昨年度と同じ内容と項目で、1年分を更新した。

今年度は、普及活動に力を入れ2003年版については、全国、47都道府県、13政令指定都市、東京都特別区の分をExcelファイルにて、結核研究所ホームページからダウンロードできるようにした。また東京都、大阪市、名古屋市、川崎市、横浜市、京都市の大都市については全保健所分、その他の県では依頼のあった福島県、愛知県、滋賀県、徳島県と、個別に7保健所の評価図を作成した。また結研ホームページに、保健所統廃合の情報提供があれば保健所分を作成する旨の案内を載せて普及を図った。

3) 発生動向調査情報の現場での活用

名古屋市では区市レベルで行う発生動向調査情報の業務に関しては名古屋市衛生研究所が行っている。これまでも発生動向調査入力の研修から名古屋市の結核疫学状況の分析まで行ってきたが、

平成16年4月の人事異動に伴い衛生研究所と保健所の協力体制がより一層強化された。この体制を利用し保健所業務改善と結核対策強化を目的に、DOTS・コホート検討会支援システム、接触者検診支援システムを開発した（平成17年度日本公衆衛生学会で発表予定）。DOTS・コホート検討会システムは発生動向調査情報から直接データをダウンロードしてくるので、新たに入力する必要はない。個人情報の保護については十分に注意が払われている。内容的には主体的に会を運営している保健師の要望を入れ、かつ実際に運用している中で検討し改良を重ねた。この中にはリスクアセスメント票も加わっている。

接触者検診支援システムは、発生動向調査とは別システムであるが、接触者検診未受診を防ぐことを目的に作られた。画面を開けば今月の未受診者は警告され、どの段階でストップしているのかわかるようになっている。接触者検診は連絡等事務的な作業が多く、事務手順の精度におうところが大きい。そのため保健所で最も漏れの少ない事務担当者の作業手順を忠実にシステム化するという方法をとった。このことが結果的に良いシステムに繋がったと考えられた。

4. 都市結核対策評価を視点に次期結核発生動向調査システムの検討

厚生労働省は感染症法、結核予防法の改正により現行の結核・感染症発生動向調査システムの評価ならびに次期システム構築にむけての提案書作りに着手した。運用開始は感染症が平成18年1月1日、結核が平成19年1月1日である。平成17年2月15日に次期システムの内容案が初めて公開されたのを受けて平成17年2月23日「都市結核対策の視点で次期結核対策システムを考える研究会」を開催した。以下のa.研究会の課題を挙げ議論し、結果としてb.研究会案にまとめた。検討の途中、名古屋市衛生研究所で開発し名古屋市中保健所で実際に活用しているDOTS・コホート検討会支援システム、接触者検診支援システムの

説明を受け資料とした。

1) 研究会の課題

①結核発生動向調査システムの目的、②現在都市部で行われている結核対策に対して、現行のシステムの問題ならびに課題、③今後の都市結核対策のあり方、④将来を見据え都市結核対策を効果的に行うためには次期システムはどうあるべきか、⑤都市結核対策の視点で次期システムへの要望と提案

2) 次期システムへの提案

公開された次期システム案に検討を加え、研究会案を作成した。

a. セキュリティ対策・個人情報保護の徹底
保健所のパソコンに保存される個人情報データベースについては、アクセス管理・監査等のセキュリティ対策、物理的な対策としてのパソコンの持ち出し防止策、人的な対策としてパスワードの徹底等運用管理ルールを遵守することにより、個人情報管理を徹底する。セキュリティ対策で個人情報を保健所のパソコン画面上で暗号化して管理することも提案される。この場合には、患者の個人情報を基に実施する患者管理ならびにコホート検討会を含む DOTS 事業に支障が生じないシステム構築が整えられるべきである。

b. 集計・分析機能の向上・国立感染症研究所、結核研究所が定期的に行う基本的な集計・分析機能（定型図表自動作成機能等）を追加する。これにより業務削減、及び結核情報の迅速な公開を実現する。業務削減の点で保健所で行政監査に要する時間は甚大であり、監査資料作成が目的のシステムになってはならないが、データベースにある情報についてはその多くを抽出できる機能の付加が望まれる。

・保健所、都道府県市、地方衛生研究所、国立感染症研究所それぞれが柔軟な検索条件でCSVファイルをダウンロード出来る仕組みを用意する。柔軟な検索機能の中には「結核の統計」に準じた対

象者（新登録者・年末登録者・コホート評価対象者等）も含む。その場合CSVファイル（1名につき1レコード）での抽出が望ましい。ウ. 検索機能の向上保健所、都道府県市、地方衛生研究所、国立感染症研究所それぞれが柔軟な検索方法で登録者を特定できる仕組みを用意する。これにより患者管理ならびに入力された情報の精度管理が著しく向上する。

柔軟な検索方法の中には集計・分析機能を使って画面に表示された集計表から特定セルをクリックすると、それに該当する登録者リストが表示される方法も含む。これにより治療失敗と判定された者、培養検査結果不明のままの者等を迅速に抽出し調べることが可能となり、患者の治療支援業務ならびに情報の精度管理業務が著しく向上する。

c. 還元機能の向上

結核対策の評価の点で、県市レベルにおける保健所評価、国レベルにおける県市評価が可能な集計・分析機能を加え、その結果を速やかに還元する機能を強化する。

保健所レベルから県市ならびに国レベルへ伝送される情報の項目を検討する場合、対策評価を視点に検討すべきである。

d. 機能向上（1）

・DOTS事業ならびにコホート検討会を支援するシステムの追加：

基本的にどの保健所でも行われるべき活動に即した機能をベースに構築すべきだが、都市部と高齢者の多い地域ではDOTS事業の形態、必要な項目も異なることから保健所での自由裁量によるオプション機能も追加する。

・患者情報転送機能の追加：

現在、患者が保健所を跨いで移動した場合、過去の診断履歴等を把握することができないため、保健所を移動した場合等、患者情報を転送する機能を追加する。但し、個人情報保護との整合性に注意して機能を検討する必要がある。

e. 機能向上（2）

- ・一時登録機能の追加：

発生届けを受理してすぐに入力した結核患者の診断の精度が問題となる場合があり、診査会の診査を待って入力している保健所もある。この機能を加えることで患者情報の入力が遅れることなく、また診断精度の向上にもつながる。

- ・登録区分、治療区分、除外区分の検討：

登録中の再治療は継続治療とみなされ、現行の再治療は2年間の経過観察後除外となった者からの再治療に限定されている。また臨床的な診断で結核治療を開始した者が数ヶ月後非結核と診断される者もある。これらが改善されることで、診断精度の向上につながるばかりかDOTS事業の評価にもつながる。

f. 機能向上（3）

- ・画面レイアウトの変更、必須項目の整理等：

現場の業務の効率化から入力しやすい画面構成に改良する。必須項目となっているもので得にくい情報もあるので、項目の整理をし、未入力警告等で代用することも検討すべきである。なお警告機能は未入力防止にも役立つ。

- ・「患者接触者」情報の追加：

接触者検診は他の保健所に依頼することも依頼されることも多い。基本的に登録者を発端とした接触者となるが、情報については接触者検診について適切な評価ができる情報となる。機能については評価を視点に十分な検討がなされた上での追加が望まれる。

D. 考察

平成14年度

結核発生動向調査情報の精度管理は、幾通りものステップがあるが、大きくは、患者ならびに医療機関から保健所へのステップと、保健所のビジュアル情報から発生動向調査用電算機へ入力のステップの2つに分けられる。前者については石川班

の他の分担研究者に委ね、本研究では多くを後者に割いた。

結果として、比較的入力状況のよい登録時治療内容でも、名古屋市28.8%、東京都23区27.7%等、不明の大きい地域では治療成績の評価が難しい。なお全体に情報入力の悪い登録時培養検査結果把握割合は全国で40.4%しか把握されていない。治療成績の把握にもっとも重要なコホート情報入力割合は向上したとはいえ、まだ60.6%の入力率である。ことから、発生動向調査情報から結核対策の評価を行うには結核発生動向調査情報の精度管理が最も重要であるとの結論に至った。特に保健所内部での保健師と事務職の連携は極めて重要であることが明らかになった。保健所内では登録者情報の収集に関しては保健師、電算機への入力については事務職と業務分担しているところが多い。ところが保健所内での連携が不十分であるとせわかつ集められた情報も公の登録者情報とはなりえない。また入力担当者の事務引継、入力の研修が非常に重要であることも明らかになった。これまでの統計結果（特に不明の状況）から入力担当者1人の判断により情報が大きく左右されていた事態が、1市1保健所体制（政令指定都市で）になり明らかになった。しかし大きな誤解あるいは自己判断のもとに入力業務を実施している保健所はまだ数多く存在すると考えられるので、今後は入力単位である保健所レベルで情報入力の実態を明らかにし、国として情報の精度管理を支援して行く体制作りが重要である。なおこの体制作りの可能性があるのであれば、県市に情報管理専門家を派遣し保健所での情報の精度管理にあたる、あるいは保健所での入力業務を中央（県市）で行うなど情報管理システムの方法を変えることも検討事項として取り上げてはいかがだろうか。

結核発生動向調査情報から結核対策を評価するためには、情報の根幹であるシステムの質の向上とともに、情報の精度管理が最も重要である。情報の精度管理が十分でなければ、誤った評価を行う可能性があり、その評価のもとに新たな対策が

実施されれば国民の利益を著しく損なう結果になる可能性もあるだろう。

結核発生動向調査情報の入力状況が良い県市・保健所に限ってみれば、これまで学会活動等を通し、脱落者対策やDOTS事業を積極的に報告してきたところは、結核対策評価図からも明らかに治療内容、治療成績に向上が認められている。今回は、県市・保健所での実際の取り組みについては調査をしていないが、今後はこのような介入的対策の実施との関係も、結核発生動向調査情報からみた結核対策評価の上で検討していきたい。

平成15年度

地域の結核対策評価は、現状の詳細な分析の上でPlan・Do・Seeサイクル（計画・実行・評価）で実施することが勧められる。ただし、対策計画を立てる場合には、初めから評価をどのようにするか、その方法も含めて計画を立てるべきであろう。

地域の結核対策評価システムについて、今のところ明確な考え方はないが、自己評価は甘くなりがちなので、外部評価を取り入れた結核対策システムを構築すべきである。その場合、大阪市の評価委員会は参考になるかもしれない。委員長を外部に依頼し、委員も半数以上は外部の者からなっている。

結核対策の評価の考え方で、精度管理(QC: Quality control)の重要性は認識されていても、精度保証(QA: Quality assurance)された情報による評価という考え方は、まだなじみが薄いだろう。評価には数値化された指標値を用いその達成度をみるのが大阪市の評価の方法でも実施されていた。しかしその指標値の精度はどのように管理され、精度の具合はどのように保証されているだろうか。結核対策の評価において、情報の精度管理はわずかながら進み始めたが、情報の精度保証については手つかず状態と言える。

情報の精度管理については、結核対策活動評価図の中で、治療内容不明率とコホート情報把握率

を精度管理のための指標として捉えている。もしPZAを加えた4剤処方割合を使う場合、治療内容不明がゼロであれば、精度保証された情報のもとにPZAの普及の程度を評価できるかもしれない。しかしPZAを加えた治療開始後すぐに治療内容が変更され、その変更した情報が把握されていないとすれば、これは精度保証された情報とは言えない。治療成績についても同様である。コホート情報入力率100%だからといって、治療成績の脱落率ゼロが正しいとは言えない。患者の服薬状況を確認せず、実際には中断脱落していても治療中と入力していれば、脱落にはならないからである。情報の精度管理と、精度保証のあり方については今後の課題としたい。

発生動向調査情報からのコホート法による治療成績の求め方には、多くの問題はある。自治体に広がってきたコホート検討会を通して得られた治療成績のほうが、信頼性は格段に上なので、こちらの情報で治療成績を検討したほうが好ましい。しかし今後、その構築が望まれる外部精度保証システムとその上で治療成績の評価を外部が検討することを考えた場合、各地のコホート検討会で作られた治療成績はその利用が難しく、やはり全国システムである発生動向調査情報を通して得られたコホート法による治療成績は、評価の重要な鍵となろう。

従って発生動向調査情報の精度管理は、情報の収集から入力、分析に至るまで慎重に実施されるべきである。多くの保健所では情報の収集と発生動向調査システムへの入力が異なる職種で行われていることが多い。この場合、保健所内の連携が良好でなければ発生動向調査情報の精度は著しく低下する。

新宿区では症例検討会（コホート検討会）用に作成しているデータベースと発生動向調査情報が全く別に稼働しているため、情報は把握しているものの、発生動向調査情報には反映されていなかったということに気付いた。「結核の統計」は都道府県・政令指定都市ごとの統計はあるが、保健所

毎の統計はない。保健所は自らが意識しなければ、厳しい評価に曝されることなく過ぎてしまう。第三者が統計を外部の目に触れさせることはその意味でも重要である。

新宿区は業務の枠をこえてそれぞれの担当者が協力して情報を見直す作業を実施した。その結果、「結核対策活動評価図」で用いている指標値は2001から2002にかけて、大きく改善した。例えば「新登録肺結核中培養検査結果把握割合」は22.4%から83.8%へ、「喀痰塗抹陽性初回治療中コホート情報入力率」は35.7%から100%へである。しかしながらその結果とは逆に治療成功率は86.7%から77.6%へと低下したが、この低下は情報を100%入れたことで起こったことで、ここをベースラインに今後は治療成功率を比較しているわけである。見直し作業の結果、除外者は別のファイルキャビネットに保管されていたため、コホート情報に入力されていなかったということも判明した。

わが国の特に発生動向調査情報から得られたコホート法による治療成績は世界(WHO)のあるいはわが国でも療研や緊急実態調査の治療成績と比較して、治療失敗が多く、脱落が少ない、という特徴がある。

平成14年度報告では治療失敗に本来は治療完了ながら誤入力、未入力で治療失敗になっている例を示した。今回、3県・4市・1保健所で調査した結果では、そのような例も多いが意外に持続陽性で失敗している例、初めから耐性菌の例なども多かった。これは入力率が結構よく、精度も比較的高いと考えられる地域を対象としたために、起こったことかもしれない。つまり治療失敗との判定の信頼性はやや高いということかもしれない。しかしながら初めから多剤耐性である者が、本当に初回治療であったのか、また初めから多剤耐性であった者を、PZAを含む治療をしていたからといって6か月で評価することは妥当なのか、検討すべき課題が残された。

全国で入力率と脱落の地域相関をみた結果では、

入力率の高い地域で脱落率は高かった。わが国の発生動向調査のコホート情報で脱落率が小さいのは、すなわち脱落という情報を入手せず、入力もされていない結果と考えられる。その点ではまだまだ入力率の向上とともに死亡率も、脱落率も拡大するだろう。

除外に関しては、通常の登録業務で必ずコンピュータに入力している情報である。この除外もコホート情報では別に入力しなければ除外とはならない。コホートの判定をあくまでもコンピュータの自動決定に委ねるのであれば、そろそろコホート情報も通常の情報とリンクさせ、除外情報や菌情報が自動的にコホート情報シートに書き込まれ、さらにコホート情報シートで修正追加が可能なシステムに変更すべきである。このようなシステムの改変で、情報の質(菌情報、治療継続状況)は低下するかもしれないが、重要な情報の未入力(除外)はなくなるはずである。

結核対策活動評価図は、本研究の評価法そのものではなく、あくまで評価の方法の技術的な一部である。しかしながら外部評価という点では一律に結果を評価し比較できるという利点はある。評価のポイントは、①治療が必要な患者さんに(診断)、②適正な治療が実施され(治療)、③患者さんが治癒に至るまで確実に見届けてあげられたか(患者支援)、である。これをこれまでの罹患率の経過、地域の都市問題の大きさを観察しながら、活動の進捗具合も交えて評価ができる。活用の方法は様々であろうが、まずは精度管理に、それがクリアできれば目標の達成度をみるのに使えるのではないだろうか。

政令指定都市については、この結核活動評価図からコメントを作成し、かなり厳しい指摘をした市もある。しかしそれは外部からの評価の目に曝されることが、一時の悔しさよりも次の活動への起爆剤になることを、これまで関係をもった幾つかの自治体で経験しているからである。川崎市では市主催の講習会で保健所毎の成績を公の前で公表された結果、足を引っ張っていると見なされた

保健所が翌年にはその問題を完全にクリアした。コホート情報入力率 35.7%と公の目に曝された新宿区保健所は翌年、ほとんどすべての指標値で素晴らしい結果を示した。情報の精度を高めることは評価の出発点であり、それに実際の対策（診断治療の向上、質の高い DOT、徹底した接触者検診と確実な予防等）の結果が、喀痰塗抹陽性罹患率の順調な低下となって表れる。実際に川崎市では喀痰塗抹陽性罹患率に低下がみられ始めた。大阪市でも 2003 年の速報（12 月までの累積）で喀痰塗抹陽性罹患率が低下しそうであるとの感触を得た。このようなことから第 3 者による評価は重要なのではないだろうか。

平成 16 年度

わが国の結核患者の発生はますます都市部、特に東京、名古屋、大阪の 3 大都市部に集積しており（結核の統計 2003）、結核対策は都市問題を抜きには成り立たない。3 大都市でも特徴が異なり大阪府は中年層の罹患率が高いが近年罹患率は順調に低下している。名古屋市では特に高齢者罹患率が高く、東京都特別区は 20 歳代と中高年層で罹患率が高く減少は緩慢である。都市では若い年齢、社会的弱者で移動が激しく、社会的弱者では致死率がきわめて高い。このような都市の特徴を踏まえた結核対策の評価が今後ますます重要になってくる。

近畿圏、関東圏でみると近畿圏の神戸市の減少が非常に早い。神戸市として診査会を一本化したことの効果はこれまでも報告されてきたが、この成果の現れと考えられる。大阪市も同様の傾向をしめしている。大阪市ではホームレスを中心にあいりん DOT S が始まり、一般へのふれあい DOT S へと拡がった。その成果か大阪市の 1998-2000 年の年齢階級別罹患率曲線にみられた 50 歳代の膨らみは、2001-2003 年にはかなり小さくなった。

関東圏では川崎市、横浜市で罹患率に順調な低下が見られたが、東京都特別区では低下は遅く、

千葉市では感染の危険の高い 喀痰塗抹陽性罹患率が 1998-2000 年から 2001-2003 年にかけて 6.2% 増加していた。この間に増加が見られたのは千葉市だけである。近畿圏でも関東圏でも湾岸にそって社会的弱者の人口移動があると指摘されている。社会医学的な観点からも都市結核評価が求められよう。

患者の治療支援として DOT S オプションの拡充が叫ばれ、地域の中で結核患者が、調剤薬局・福祉・医師会・NPO・シェルターで治療を行うことが一般化するであろう。今後 DOT S の評価を実施していく場合、院内 DOT S、地域 DOT S を含めて DOT S の種類別の治療成績を評価することは重要である。治療終了後の再排菌についても現行では管理期間中があるので、評価できるシステムであることが望まれる。

保健所で DOT S・コホート検討会が実施されるようになって見えてきたのは一部ではあるが医療機関の不適切な治療である。正確には医療機関の中の医師と言い換えたほうが適切かもしれない。医療機関の評価は現実にはかなり厳しいであろうが、患者の確実な治療が結核対策のキーポイントであることは明らかであるので、この評価については今後の課題として真剣に取り組むべきであろう。

結核対策を実施しているのは保健所であるが、新しい結核予防法で県は予防計画を策定することが盛り込まれ、県市レベルでの結核対策の企画立案はますます重要になってくる。それに伴い県市、国レベルの結核対策の評価はますます重要になってくるが、評価には外部評価制を取り入れることが望まれる。その際、結核発生動向調査システムは、県市、国レベルの評価には非常に重要な情報源となろう。ただし情報の精度には問題が多く、情報の精度を高めるようなシステムに改変するとともに、保健所では情報の精度管理に留意し入力の精度向上に励む必要がある。

都市の結核は若い年齢層が多い、社会活動の範囲も広く、保健所間での依託・受託もあって、家

族・友人・会社等、接触者検診は複雑である。しかしやりっぱなしでは効果的な接触者検診であったのかわからない。大阪市では接触者検診を市に一本化し、2ヵ月後、6ヵ月後、1年後等、接触者検診の時期別に、受診率、発見率がだせるようなシステムを構築している。

ホームレス健診、外国人健診等も都市部では重要な対策のオプションとして取り入れている自治体が多い。しかしホームレス健診を例に挙げれば、公園に検診車を配置し、そこに集まってくる人々を対象に健診を実施しても評価は不可能である。ホームレス数を把握し、その対象者の何%を受診させたか、受診した中で精検指示は何%か、精検指示をしたうち何%が確実に受診したか、その結果何人が要医療となり、何人が結核として登録され治療を開始したが、このプロセスが評価として追える健診システムを構築すべきだろう。

最後に発生動向調査情報と評価についてまとめる。発生動向調査情報には結核対策を評価するための情報が多い。大阪市では発生動向調査情報からの指標値に大目標、毎年の目標を設定し、毎年外部評価委員による評価会を実施してきた。このため発生動向調査情報の精度管理には力を注いできた。発生動向調査情報のコホート情報には精度の点で問題があるものの、大阪市ではその問題も努力でかなり改善している。

結核予防法の改正に伴い結核発生動向調査システムも見直しされ、平成19年1月1日にちからの運用が決まった。保健所では対策業務支援として、中央では評価支援システムとしての機能が拡充されることを期待する。精度管理については現場の努力に委ねるだけでなく、システムの中に精度が高まるような入力支援機能がふんだんに盛り込まれることを期待する。結核発生動向調査システムが「結核対策支援・評価システム」と呼ばれるようになることを願うものである。

E. 結論

1. 結核発生動向調査情報から結核対策の評価を

行うには、結核発生動向調査情報の精度管理が最も重要であるとの結論に至った。

2. ただし精度管理を妨げる発生動向調査システムやロジックあるいはコードの問題も明らかになった。次期システムの変更時には現場調査を重視し、精度管理機能も併せ持つシステムが必要であることを指摘した。
3. 保健所における精度管理には保健所内他業種間の連携（情報収集者と入力者）の重要性が改めて確認された。
4. 精度管理された情報で結核対策の活動を評価すること、精度保証された情報で結核対策の全体を評価することを指摘した。
5. 県・市、保健所の情報の精度管理活動も含めた結核対策活動の評価法として結核発生動向調査情報を用いて作成した結核対策活動評価図を開発した。
6. ただし活動評価図は評価の道具の一つである。評価のシステムとしては、内部評価、外部評価、精度管理、精度保証をキーワードに、Plan・Do・Seeサイクルを取り入れた評価システム構築の重要性を指摘した。
7. 大阪市、東京都区部、名古屋市の3大都市への結核集積は進んでおり、ホームレスに代表される社会的弱者の発見の遅れが過去16年の間に拡大していることから、これらの大都市では感染が継続していることがわかる。
8. 感染の拡大をくい止めるためにも早期発見、治療の完遂は重要で、健診を実施するなら丁寧な健診、DOTS オプションの拡大の重要性を指摘した。
9. ただし上記事業は必ず評価を一体化させるべきであり、必要な評価指標値についてまとめた。

F. 研究発表

論文発表

1. Ohmori M, Ishikawa N, Yoshiyama N, Uchimura K, Aoki M, Mori T: Current

- epidemiological trend of tuberculosis in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* Vol.6, No.5, 2002, 415-423.
2. 多田有希, 大森正子, 伊藤邦彦, 藤生道子: 川崎市の結核対策-DOT 事業推進を起点として-. *結核*. Vol.79, No.1, 2004, 17-24.
 3. 大森正子: 地域の結核対策の評価. *公衆衛生*. Vol.68, No.3, 2004, 172-176.
 4. Ohmori M, Ozasa K, Mori T, Wada M, Yoshiyama T, Aoki M, Uchimura K, Ishikawa N: Trends of delays in tuberculosis case-finding in Japan and factors associated with the delays. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005 (in press).
 5. 大森正子: 成人期結核の疫学的特徴. *地域保健*. Vol.35, No.6, 2004, 8-12.
 6. 大森正子: 最近の結核の動向. *Infection Control*. Vol.13, No.8, 2004, 18-21.
 7. 太田和枝, 平岡真理子, 多田有希, 大森正子, 小林典子, 青山晴彦, 瀬戸成子: 川崎市北部3保健所における結核コホート検討会-第2報-. *日本公衆衛生学会総会*. Vol.50, No.10, 2003, P846.
 8. Ohmori M, Ozasa K, Mori T, Wada M, Yoshiyama T, Aoki M, Uchimura K, Ishikawa N: Trends of delays in tuberculosis case-finding in Japan and factors associated with the delays. *TSRU Progress Report 2004, March Geneva, 2004*, 3-12.
 9. 内村和広, 大森正子, 山内祐子, 星野斉之: 結核発生動向調査月報報告報告数と年報報告数との比較. *日本公衆衛生学会総会*. Vol.51, No.10, 2004, P835.
 10. 大森正子, 山内祐子, 内村和広, 星野斉之: 結核発生動向調査事業におけるコホート情報-課題と展望. *日本公衆衛生学会総会*. Vol.51, No.10, 2004, P835.
 11. 金井教子, 及川ハツ子, 美馬和子, 藤生道子, 大森正子, 瀬戸成子: 川崎区役所保健福祉センターにおけるDOTSによる療養支援. *日本公衆衛生学会総会*. Vol.51, No.10, 2004, P826.
 12. 美馬和子, 金井教子, 及川ハツ子, 藤生道子, 大森正子, 瀬戸成子: 川崎区の結核-対策・成果・今後の課題-. *日本公衆衛生学会総会*. Vol.51, No.10, 2004, P829.
 13. Ohmori M, Ozasa K, Mori T, Wada M, Yoshiyama T, Aoki M, Uchimura K, Ito K, Ishikawa N: Relationship between delay in case-finding and death in the patients of
- 学会発表
1. 大森正子, 和田雅子, 内村和広: 結核発生動向調査における治療失敗例の検討. *日本結核病学会総会*. *結核* Vol.77, No.3, 2002, P286.
 2. 田村嘉孝, 一居誠, 安井良則, 松下彰宏, 大森正子: 大阪府における結核発生動向調査による治療失敗例の解析. *日本公衆衛生学会総会*. Vol.49, No.10, 2002, P836.
 3. 内村和広, 大森正子: 結核発生動向調査のコホート観察報告による治療脱落中断のリスク評価. *日本公衆衛生学会総会*. Vol.49, No.10, 2002, P836.
 4. 神楽岡澄, 狩野千草, 長谷川洋子, 松浦美紀, 木村久子, 水口千寿, 永井恵, 大森正子, 星野斉之, 石川信克: 新宿区保健所のDOTS(第三法)-治療評価会-. *日本結核病学会総会*. Vol.78, No.3, 2003, P332.
 5. 大森正子, 内村和広, 和田雅子: 結核対策(活動)評価図の開発. *日本公衆衛生学会総会*.

tuberculosis in Japan. TSRU Progress Report 2004, March Paris, 2005.

笹井靖子（東京都台東区保健所）

成田友代（東京都中央区保健所）

白井千香（神戸市保健所）

3. 報告書作成

1. 大森正子:都市結核対策評価に関する研究.厚生労働科学研究石川班分担研究平成 14 年度報告書.2003 年 3 月, 1-142.
2. 大森正子: 都市結核対策評価に関する研究.厚生労働科学研究石川班分担研究平成 15 年度報告書. 2004 年 3 月, pp1-150.
3. 大森正子: 都市結核対策評価に関する研究.厚生労働科学研究石川班分担研究平成 16 年度報告書. 2005 年 3 月, pp1-152.

<研究協力者>

和田雅子、吉山崇、内村和広、山内祐子、星野齊之、小林典子（結核予防会結核研究所）

藤生道子、塚本和秀、美馬和子、金井教子、栗田吉元、福島猛（川崎市川崎区保健所）

瀬戸成子、平岡真理子（川崎市健康福祉局健康部疾病対策課）

永井恵、長嶺路子、神楽岡澄、狩野千草（東京都新宿区保健所）

多田有希、安井良則（国立感染症研究所）

下内昭、宮川淳子、石垣千春、花田佳幸（大阪市保健所感染症対策課）

田村嘉孝（大阪府健康づくり感染症課）

稲葉静代、丸山路代（名古屋市市中保健所）

氏平高敏、米澤彰二（名古屋市衛生研究所疫学情報部）

岡本理恵（名古屋市健康増進課）

今井弘行（京都市左京保健所）

田中博文（元福岡県筑紫保健福祉環境事務所）

佐藤幸子（元愛知県健康福祉部健康対策課）

藤原啓子（横浜市衛生局感染症・難病対策課）

井口貴央（京都市右京保健所健康づくり推進課）

古池孝之（滋賀県健康福祉部健康対策課）

薄葉由美（福島県保健福祉部健康衛生領域医療看護グループ）

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 結核研究所抗酸菌レファレンスセンター結核菌情報科

研究要旨

1980年代までは、結核菌の感染伝播に関する疫学的研究の方法としては、対人接触関係や患者の症状及び胸部レントゲン写真その他の臨床所見等の情報に基づいた研究が主であった。また、結核菌の薬剤感受性試験結果やファージ型を補足情報として考慮に入れる場合もあったが、結核菌株の識別力が低いことや煩雑な作業を要することから、これらが結核菌の感染伝播経路を解明する方法として広く用いられることは無かった。このため異なる患者からの結核菌株が、同一菌株又は共通のクローンであったとしても、これを明確に決定することは困難であった。近年、結核菌ゲノム内にランダムに転位している挿入断片 (IS) 6110 を用いた結核菌の遺伝子指紋型分析 (DNA Fingerprinting Analysis) を基にして、集団発生時や院内感染等における感染源の追跡がより確実に行われるようになった。本方法は世界各国の多くの国で試行され、結核菌感染源の追跡、検査室での汚染の有無や薬剤耐性のモニタリング等での有用性が確認されている。しかし、散発性の内因性再燃が多い本邦での事情を考慮に入れた結核の感染様式や、地域結核流行株の解析については未解決である。我々はこれまでに、疫学的に追跡容易な沖縄県で発生する個々の結核患者から分離された結核菌の遺伝子指紋型をそれ以前に登録された株のパターンと比較し、類似関係の見られた菌株について疫学調査を実施し、患者間の接触状況の把握及び接触者検診の範囲の設定等に用いる事業を実施している。

今回は、本邦の結核対策上問題とされている都市型結核及び高齢者結核の内、都市型結核に焦点を絞った。初年度は、都市型結核における研究実施上必要と考えられる情報収集とその分析に関する方法を確立することを主な目的とした。2年目には、初年度に引き続いて都市型結核の問題に関する研究を行い、IS6110-RFLP法及びSpoligotypingを用いて、東京都新宿区における住所不定者を含めた結核患者の結核菌遺伝子指紋型分析を行い、大都市部における結核菌の伝播様式の解析を開始した。3年目の2004年には前年に継続して、標準的な結核菌遺伝子指紋型解析法であるIS6110-RFLP法を用いて、東京都新宿区内で新しく登録された全ての結核患者から分離培養される結核菌の遺伝子指紋型の分析を実施して、住所不定者等結核発病の危険性の高い結核患者を中心として、結核菌の伝播様式の解析を行った。

はじめに

現在全世界人口の約3分の1が既に結核菌に感染していると考えられており、毎年約800万人が結核を発病し、その内の約350万人が塗抹陽性肺

結核で、約200万人が結核によって死亡していると推定されている¹⁾。近年結核対策に関連して2つの重要な問題が浮上しており、それは結核菌とヒト免疫不全ウイルス (HIV) との重感染と結核菌の

耐性獲得である。HIV 感染の合併は結核発病をもたらす最も強力な危険因子であり、HIV の感染により結核の発病が促進される。その結果、結核の蔓延している地域では、HIV 感染の広がりと共に結核を発病する人の数が増加することになる。一方、結核菌の薬剤耐性獲得が起こると結核の治療が極めて困難となり、標準的治療法を柱とする既存の結核対策のみでは対応が出来ない状況となるため、その予防が極めて重要である。

2004 年の結核の統計では、本邦の 2003 年結核死亡者数は未だ 2,336 人に上り、同年新登録全結核患者数は 31,638 人(罹患率は人口 10 万対 24.8)で、この内 17,316 人(人口 10 万対 13.6)が菌陽性肺結核患者であった。結核はわが国における感染症の中で、その死亡者数及び罹患率において未だ最大の疾患である。わが国における新登録全結核患者中高齢者の占める割合は、全体の高齢化傾向を反映して年々増加しており、2003 年に 70 歳以上の占めるその割合は 42.9%に達している。その一方で 20 歳代における全結核罹患率が、10 歳代のそれに比較して急に高くなっている。これは、国内の若年層において、結核菌の感染が起こっている事を推定させるものとして注意する必要がある。また病院や老人特別養護施設等の結核菌感染を受け易い人口集団が入居している施設や、学校等の若年層が集まる場における結核の集団発生が散発している。都市部における結核は、入国後間もない外国人・高齢者・住所不定者等の結核発病危険集団に集約されてきており、特に大都市部においては、住所不定者を対象とする一時宿泊所やサウナ等の限られた空間内における結核の集団発生も認められている。更に、本邦においても薬剤耐性結核菌による院内感染や家族内感染事例が報告されており、耐性菌感染の拡大が懸念されている。

1980 年代まで結核伝播の疫学調査に用いられたのは、結核菌に存在するファージ型と結核菌の薬剤感受性試験のみであった。しかし、結核菌にはほんの 2,3 種類しかファージが存在しないことや、薬剤感受性は化学療法によって変化しやすく、また異なる菌株が異なる薬剤感受性を示すとは限

らないことから、いずれも疫学的研究に広く用いられることは無かった。1992 年頃より本邦でも、結核菌伝播状況を推定する方法として、分離結核菌遺伝子指紋型分析(結核菌 DNA Fingerprinting Analysis)が実施されるようになり、結核菌の伝播状況がより確実に推定できるようになった。ある地域における人口集団を対象として、その集団から得られた結核菌の遺伝子指紋型を分析することにより、集団内における結核菌伝播の状況の推定にも用いられている。最近では、多くの遺伝子指紋型分析法(DNA Fingerprinting Analysis)が、色々な抗酸菌の分離株のタイピング(亜分類)に用いられるようになった。初期の研究では菌の全 DNA を制限酵素(restriction enzyme)で処理し、得られる断片をアガロース電気泳動で分離し、可視化して比較することによって行われた。その後、結核菌に存在する種々の繰り返し配列(挿入配列: Insertion Sequence)がクローニングされ、それらをプローブとして用いてサザンハイブリダイゼーションにより検出する、制限酵素断片長多型分析(Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis, RFLP)が行われるようになった。1993 年には、欧米の研究者らによって IS6110 (IS986)挿入配列を利用した RFLP 分析法を標準化することが提唱され、結核菌伝播に関する分子疫学分野は大きく進展した。

抗酸菌の遺伝子指紋型分析法は、その理想として迅速性、高い再現性と分別力及び安定性、技術的容易さ、安価、臨床材料を直接分析できること等が望まれる。これらの基準を全て満たしている分析法は未だ開発されていない。また、分別程度や安定性は研究内容に適合した最適なものを選択すべきである。例えば、結核の集団感染時における結核菌伝播推定のためには、2 菌株間の進化的分岐の決定ができるような長期間安定した遺伝子マーカーとは別のマーカーが必要である。現在のところ、上述した全ての条件を満たす手法は存在しないが、IS6110 をプローブとして用いた RFLP 分析法や他の幾つかの遺伝子指紋型分析法は、抗酸菌の伝播様式の解明に大いに寄与している。

A. 研究目的

今回我々は、関東と関西地区の都市部における結核患者を対象にして、結核菌伝播の状況を推定することと、その結果を現場の結核対策活動改善に寄与するために、分子疫学的手法の一つである結核菌遺伝子指紋型分析を施行した。

初年度は都市部における結核患者を対象とした結核菌遺伝子指紋型分析を実施するための基礎作業として、結核菌の材料収集とその分析、分析結果の解析とその結果をコンピューターによるネットワークにより報告するシステム作りについて検討した。

2年目と3年目には、大都市部における結核菌の伝播様式を解析するために、標準的な結核菌遺伝子指紋型分析法である IS6110-RFLP 法を用いて、東京都新宿区における結核菌の伝播状況を推定することと、その結果から同一パターン（クラスター）が検出された患者間の接触状況について、疫学的情報を追加することにより、新宿区における結核菌伝播の疫学的状況を記述することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. IS6110-RFLP 分析調査対象、菌の分離同定、DNA 抽出、RFLP 分析、疫学情報の収集

調査対象：1年目は、2001年6月より収集している関東地区（新宿保健所管内）と関西地区（西成区）の住所不定結核患者分離結核菌を用いて、標準的な結核菌遺伝子指紋型分析である IS6110 をプローブとした RFLP 分析を行った。西成地区で得られた結核患者由来菌については、大阪市環境科学研究所で IS6110 をプローブとした RFLP 分析後の結核菌遺伝子指紋型結果を TIFF 画像で電子メールにより送付してもらった情報を、結核菌遺伝子指紋型分析コンピューター解析システムの構築のために使用した。2年目と3年目は、2002年9月以降2004年10月までに、医療機関検査室またはその他の検査機関において、東京都新宿区内で新たに登録された結核患者から分離培養されて、新宿区保健所に分与された結核菌 207 株を調査対象とした。菌の収集に関しては新宿保健所が行っ

た。また、結核菌遺伝子指紋型の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、ミャンマーから収集された菌株を用いた。

結核菌の分離同定：患者喀痰に前処理を行い、小川培地にて分離培養された抗酸菌をアキュウブローブ TBC にて結核菌群であることを確認した。結核菌の保存は新たな解析法等に備えてミドルブルック 7H 液体培地に接種後、吸光度 0.2 の菌液をセラムチュウブに分注して -80°C の超低温フリーザーにて凍結保存した。

結核菌 DNA 抽出：結核菌は Middlebrook 7H9 液体培地に接種して2週間 37°C で培養した後、1.5 ml をエッペンド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。次いでエッペン用の攪拌棒を用いて菌塊をホモジネートし、エッペンドルフチューブに抽出溶液 I を 300 μl と RNase 5 μl を分注する。溶菌溶液 II を 150 μl 加えてボルテッ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 μl 加え、氷上で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 μg 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。

結核菌遺伝子指紋型分析： 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ピオチン化-dCTP の取込みで標識した。また、 λ HindIII と ϕ 174 HaeIII の内部マーカースは 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にて分析した。

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 でサザーンハイブリダ

イゼーションを行った。洗浄後、ビオチン化プローブ IS6110 はアルカリホスファターゼ標識ストレプトアビジン液を添加後、化学発光物質を加え X 線ファルム上でバンドを検出した。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 Chemiluminescence (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バンドと内部マーカである λ HindIII + ϕ X174HaeIII のバンドを取込みクラスター解析した。また、IS6110 の RFLP 分析でコピー数が 1~5 本の菌株を更に疫学的な有効性を見るためにプローブとして Spolypotyping を用いた。

疫学情報の収集： 名前、性、年齢、検体種類、塗抹検査結果、培養結果、学会分類、化学療法の有無、活動性分類、転入時期、治療状況および保険種別等の情報は、保健所が保管する個人票に記載する。また、結核菌伝播の推定のために必要な疫学情報を収集するための標準化した質問票を作成した。

菌株送付から疫学情報収集の具体的な流れ：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。関連病院長へ菌株分与依頼書、患者同意書不要に関する文書を送付する。患者の主治医にも、個別の依頼書、同意書不要の文書を送付する。病院と会社の連絡は、主治医を通じて院内細菌検査室と会社担当者に一任する。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。保健師は菌株分与・搬入までの間に、患者本人より面接票の内容に基づき、聞き取りを十分にしておく。面接票は写しを 2 枚取り、1 枚は結核研究所に患者個人票のコピー(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。

上記に加えて関連する分野における文献的考察

を加えた。

2. 結核菌遺伝子指紋型分析のコンピュータ解析システム構築

本システムは、特定の患者に関連する、結核菌遺伝子指紋型分析情報の処理と管理を行うシステムである。主な機能は、患者情報管理、RFLP 電気泳動パターン情報管理、スポリゴタイピング情報と、菌株情報の管理、菌株情報のクラスタリング管理、および遺伝子情報のクローン管理等を、全てインターネットの Web 上で管理運営する。患者情報の検索は、クラスター情報や、菌株、クローン情報から行う。また、患者情報やクローン情報から、関連するクラスターや菌株情報を検索し、菌株に関する電気泳動画像ファイル、スポリゴタイピング画像およびそれぞれの数値情報を表示、エクスポートする機能等を持っている。図に示すように、実験データは、電気泳動画像解析ソフトウェアで、解析を行った後、画像データやクラスターデータをデータベースに登録する。スポリゴタイピングに関する情報は、スキャナーでデータを取り込んだ後、専用の解析ソフトウェアで各菌株ごとに分割し、モデル化してデータベース化を行う。これらのデータについて、患者情報とクローン情報を付加する。本機能を利用することにより、基本的な遺伝子画像に関するデータベースの構築を実現できる。将来的には、外部へ情報公開を行う機能を付加可能であるが、当所では ID 番号を付与後、さらに個人情報の漏洩に配慮してサーバーへのリンクは調整中である。また、遺伝子配列データとクローンを管理する機能をパッケージ化した製品を導入することにより、GenBank や、UNIGENE の配列データと連携を行うことも将来可能である。

C. 研究結果

1. 都市部における結核菌遺伝子指紋型分析

2002 年 9 月以降 2004 年 10 月まで (2 年 2 ヶ月間) に、新宿区内で新登録された結核患者から分離培養されて、結核研究所に送付された結核菌は 207 検体であった。2 本のバンドの相違を含めて結

核菌遺伝子指紋型が一致するクラスターは、合計 17 個検出された。その内遺伝子指紋型が完全に一致するもののみで構成されるクラスターは 3 個で、そのクラスター内の症例数は平均 2.3 例であった。1 本のバンドが異なる症例を含むクラスター（1 本のバンドが相違するサブクラスターを含むもの）の数は 9 個で、クラスター内の症例数は平均 3.6 例であった。更に 2 本のバンドが異なる症例を含むクラスター（2 本のバンドが相違するサブクラスターを含むもの）の数は 5 個で、クラスター内の症例数は平均 6.0 例であった。サブクラスターレベルを含めて、遺伝子指紋型が完全に一致した 12 個のクラスターとサブクラスターを構成する 41 人の結核患者の内、16 人（ $16 / 41 = 0.39$ ）が住所不定者であった。サブクラスターレベルを含めて遺伝子指紋型が完全に一致したのは、住所不定者で 65 人中 16 人（ $16 / 65 = 0.24$ ）、一般住民では 142 人中 25 人（ $25 / 142 = 0.18$ ）と、サブクラスターレベルでのクラスターに絞って分析すると、住所不定者がクラスターに属する場合が一般住民のそれより高い傾向を認めたが、統計学的には有意ではなかった（95%信頼区間[-0.043, 0.199]、標準誤差：0.062）。

住所不定者と一般住民（それぞれ 65 人と 142 人）のそれぞれにおいて、2 本のバンド相違を含めてクラスターを形成する場合のクラスター形成率には、差が認められなかった（ $21 / 65 = 0.32$ vs. $43 / 142 = 0.30$ ）。同クラスターを形成する患者（それぞれ 21 人と 43 人）内での年齢の平均は、住所不定者が 53.8 才（年齢不明の 2 人を除く）、一般住民が 59.5 才と、クラスターを形成した住所不定者の方が一般住民よりも若い傾向が認められた。

クラスターを形成した住所不定者では新宿西口を利用している者が多く、区内の公園や新宿駅周辺を主な居住場所としている者を多く認めた。

外国株とのクラスター解析では、2003 年末までに分離した株との類似性では、カンボジアとボリビア株とに相関が見られた。

2. 標準化とコンピューター解析

結核菌遺伝子指紋型分析に関連する情報を解析して、得られた情報を複数の研究機関等で共有するためには、コンピューターを用いた情報管理の標準化が必須である。都市部における結核菌の伝播状況を推定するために、結核患者情報内容に関する検討を実施した。その結果、保健所が日常実施している個人認識標による患者情報とは別に、住所不定者用の患者情報項目として、1. 結核研究所菌株通し番号、2. クラスター通し番号、3. 菌株送付機関番号、4. 菌株が送られてきた機関の番号、5. 菌株送付元医療機関コード、6. 患者の結核サーベランス整理番号、7. 各施設の ID 番号、8. 患者が登録している保健所コード番号、9. 検体採取年月日、10. 検体の種類、11. その他の検体の内容、12. 塗抹検査結果、13. 培養検査結果、14. RFLP のバンドの数、15. RFLP 分析結果の各バンドの分子量、16. 患者名（漢字）、17. 患者名（カナ）、18. 性別、19. 生年月日、20. 年齢、21. 出身国、22. 入国年月日、23. 居住地（2-3 年以内の居住地場所）、24. 居場所（飯場、会社寮、簡易宿泊所、カプセルホテル、生保施設、路上、公園、知人宅）、25. 住居地 3、26. 職業、27. コメント、28. スポリゴタイプ、29. 職業（就労せず、建設日雇い、建設外日雇い、雑誌や缶集め、常用雇用）、30. 良く立ち寄る場所（パチンコ、麻雀、競馬、競輪、喫茶店、図書館、役所、地下道、駅周辺、サウナ、公園、河川敷）、31. 薬剤感受性とした。これらの患者情報は、項目別に検索可能であり、大阪市との共通性を持つために画像登録は Tiff 形式か Jpeg 形式にして解析可能に調整した。RFLP 分析はジェノミック・ソリューション社の解析ソフト（Bio Image）を使用した。

D. 考察

結核症の分子疫学として結核菌の伝播および薬剤耐性結核菌のグローバルなモニタリングが有効であることが報告されている。特に欧米では結核蔓延国やホームレス由来の多剤耐性菌の伝播に関して警戒しており、多くの国でこのリスク因子について比較検討を行っている。RFLP 分析の特性として薬剤の変異に影響を受けることはなく、国

によるパターンが特異性を保有するために結核菌の系統発生学や外国人結核患者からの影響の推測が可能である。

結核の分子疫学調査に影響を与える因子として結核菌遺伝子指紋型分析手技の問題、システムの共通化の問題、サンプリング、地域の結核罹患率等が知られている。Glynn らは米国サンフランシスコとケープタウンのデータから分子疫学のクラスタリングと最近の感染を評価する上でのサンプリングの影響を分析している。これによれば、培養陽性例における菌の回収率が 80%以下である分析はクラスター率が過小評価される。特に 2 個のペアのみのクラスターが多い場合はサンプリングの補足率に非常に影響される。さらに、病院や研究機関で結核菌遺伝子指紋型の分析を行っている所では院内感染や集団発生等のバイアスが課せられることがあるために、そのクラスター形成率が過大評価されやすいことから、非クラスター群との比較検討が重要であることが述べられている。沖縄県での分析では 760 人中 2 株以上のクラスターは 61 個検出され、単純計算で 29.6%が最近の感染により発病したことになる。これは成人の結核は内因性の再燃からの発病であるとされた従来の考えとかなり異なった数値である。この要因の原因の一つとして、バンドの一致が感染伝播と無関係な場合が存在することが地区別の分析から判ってきた。この傾向はオランダにおける分析とも一致している。

ある地域全体で分離培養される結核菌に対して遺伝子指紋型の分析を行う研究により、従来の接触者追跡調査との比較において本分析を用いることの有用性を試みる報告が幾つかなされている。これは患者質問票を基にした従来の接触者追跡の調査結果と遺伝子指紋型分析の結果で得られたクラスター結果の比較によって行われている。サンフランシスコやアムステルダムの人集団を基にした研究で結核菌遺伝子指紋型によりリンクした症例の調査でも (5 から 10%の幅)、ごく一部だけが質問票を用いた従来の接触者追跡によって患者間の繋がりが判明した。Sebek らは 784 人の接触者調査の結果、784 人の結核菌遺伝子指紋型分析で

伝播が検出された結核患者の多く (45%) が、伝播が起こることが考えられる明確な接点が患者間に見られず、感染源とのゆるい接点も見られなかった。

結核菌遺伝子指紋型分析の結核分子疫学分野における主な貢献は、通常感染源追跡を施行してないコミュニティや地区において、推測されていない結核菌の伝播を浮かび上がらせることである。しかし、IS6110 を基本とした RFLP 分析は、結核症例の間での接触の有無を判断する材料として信頼のある指標とならない場合もあることを考慮しなければならない。この点について Braden らは、米国アーカンサス地方で同一の結核菌遺伝子指紋型を示す分離株を検出したが、患者間に過去の接点を見出すことは出来ず、広域地区の高齢者に共通の菌株によるものと推定している。同様の所見は、未発表であるがオランダの高齢者間の症例に報告されている。また、この状況をもたらす他の要因としては、IS6110 コピー数と場所が結核菌群のゲノムにランダムに分布されていないことが示されている。幾つかの位置でバンドが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。

このように結核菌遺伝子指紋型分析で得られるパターンが、必ずしも伝播を証明するものではないことを考慮しつつ、結核菌伝播を推定する補助手段として用いるのであれば、本法は大変有益かつ強力な手段であると思われる。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だろうし、ある状況下 (例えば集団感染や院内感染が強く疑われるような場合) では感染源追跡のためのガイドに用いるべきである。特に結核根絶が見えてきた結核低蔓延国でその重要性が高い。

IS6110-RFLP 法によるバンド型の安定性については、長期にわたって結核を患っている患者から期間をあけて分離培養された菌株間のバンド型を比較することにより研究が行われた。サンフランシスコにおける研究では、同一の患者から 90 日以上において単離された 29%の分離株でほとんど

RFLP の型の変化が認められなかった。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 株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が、その転位活性は 3.2 年 (3.2 年間に 1 回変化する) 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¹⁶⁾。この 3-4 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 を用いた結核菌遺伝子指紋型分析法を用いて結核伝播の疫学研究を実施することの有用性を支持するものである。

我々の研究において、約 1 年間の検体収集期間で 111 株の結核菌株を分析した 2003 年度の報告では、完全一致のクラスター形成率が一般住民の 10% に対して住所不定者の 50% と、住所不定者におけるクラスター形成率が一般住民のそれよりも高いことを報告した。しかし、検体収集期間が 2 年間に及び、検体数が 207 検体に達した結果、住所不定者と一般住民 (それぞれ 65 人と 142 人) のそれぞれにおいて、2 本のバンド相違を含めてクラスターを形成する場合のクラスター形成率に差は認められなかった (0.35 vs. 0.37)。ただし、サブクラスターレベルでの完全一致のクラスター形成率を両群で比較した結果、統計学的な有意には達していなかったが住所不定者で 0.24 (= 16 / 65)、一般住民で 0.18 (= 25 / 142) と、住所不定者におけるクラスター形成率が高い傾向が認められた。一般住民と比較して住所不定者におけるクラスター形成率が低い結果となる原因としては、1) 全体の検体収集率が低い場合、2) 住所不定結核患者の保健医療サービスを受けるアクセスが貧困なために結核の診断が適切に行われていないため、住所不定結核患者の検体収集が不十分である場合、3) 住所不定結核患者内が不適切な治療を受ける結果、結核菌の分離培養が阻害される場合、4) 実際にこの地域における結核の蔓延状況に、住所不定者と一般住民との間で大きな差が認められない場合等が考えられる。全体の検体収集率に関しては、新宿区における年間新登録肺結核喀痰塗

抹陽性者数が、近年 90 人前後を推移していることを考えると、本研究約 2 年間 2 ヶ月の間に収集された 207 検体は、新宿区で新登録された結核菌陽性患者の殆どを網羅していると推定される。他の可能性に関しては、今後のより詳しい検討が必要である。住所不定者で 2 本バンドの相違を含めたクラスターを形成している結核患者の平均年齢が約 54 歳、一般住民のそれが約 60 歳と、前者がより若年層であることや、サブクラスターレベルにおけるクラスター形成率で、住所不定者の方が一般住民のそれよりも高い傾向が認められたこと等から、住所不定者の集団においてより最近の結核感染が起こっている可能性があり、このような集団における結核伝播状況に関する注意深い情報収集が今後も必要である。また幾つかのクラスターにおいて、住所不定結核患者と小児を含む一般住民結核患者とが完全に一致するクラスターを形成する結核菌株によって結核を発病していたことは、双方間における結核菌の伝播の存在を示唆しており、都市型結核における住所不定者を含めた直接服薬確認や治療結果管理等を中心とする更なる結核対策の強化が必要であると考えられる。

E. 結論

今回我々は、都市型結核のリスク因子である住所不定者を標的にした分子疫学を実行するにあたり、クラスターを形成する率に影響を与える因子の項目や、コンピューターに入力する調査項目及び結核菌遺伝子指紋型分析より得られたデータの共通化を行うためのコンピューターシステムを構築した。コンピューターを用いると、大量の結核菌遺伝子指紋型情報を解析する場合でも、迅速なマッチングが可能である。しかし、標準法ではなく、手技の異なる分析法を使用して分析を行うと、分子量のアガロース電気泳動時の距離に差異が生じ分析結果の共有及び比較に妨げになる。そこで今回は内部マーカーとしてデオチン化-dCTP 標識した λ HindIII を共通分子量マーカーとして用いて、Tiff 形式で分析結果を共有して解析を行った。また、結核伝播の分子疫学に影響を与える因子を検討して、疫学情報の総合リンクを項目別に選択

可能なシステムに改良した。このシステムを用いて、特に新宿区における結核菌株の収集を継続して行い、標準的な結核菌遺伝子指紋型分析を実施して、同地区における結核伝播の推定を行った。その結果、住所不定者と一般住民（それぞれ 65 人と 142 人）のそれぞれにおいて、2 本のバンド相違を含めてクラスターを形成する場合のクラスター形成率に差は認められなかった（0.35 vs. 0.37）。住所不定者で 2 本バンドの相違を含めたクラスターを形成している結核患者の平均年齢が約 54 歳、一般住民のそれが約 60 歳と、前者がより若年層であることや、サブクラスターレベルにおけるクラスター形成率で、住所不定者の方が一般住民のそれよりも高い傾向が認められたことから、住所不定者の集団においてより最近の結核感染が起こっている可能性がある。更に、住所不定結核患者と小児を含む一般住民結核患者とが、完全に一致するクラスターを形成する結核菌株によって結核を発病している場合があることは、双方間における結核菌の伝播の存在を示唆しており、都市型結核における住所不定者を含めた直接服薬確認や治療結果管理等を中心とした、更なる結核対策の強化が必要であると考えられた。

F. 研究発表

論文発表

1. Itoh, S., Kazumi, Y., Abe, C., Takahashi, M. Heterogeneity of RNA polymerase gene (*rpoB*) sequence of *Mycobacterium gordonae* clinical isolates identified with a DNA Probe Kit and by conventional methods. *J Clin Microbiol* 2002; 41:1656-1663.
2. 高橋光良：結核分子疫学の成果と展望. *結核* 2002; 77:741-752.
3. 高橋光良, 伊藤佐生智 (翻訳)：結核と他の抗酸菌感染症の分子疫学-主な方法論と成果-資料と展望. 41:5-31. 2002.
4. 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.
5. 伊藤邦彦, 高橋光良, 吉山崇他：重感染による多剤耐性肺結核. *結核* 2004; 79:387-390.
6. Hirano, K., Aono, A., Takahashi, M., et al. Mutations including IS6110 insertion in the gene encoding the MPB64 protein of Capilia TB-negative *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42:390-2.
7. 高橋光良：最近の結核菌及び *M. avium* の遺伝子タイピング技術. 呼吸器疾患・結核 資料と展望. 2005; 51(印刷中)

学会発表

1. Takahashi M, Mori T, Hamasaki S, Kazumi Y, Hirano K and Abe C. Molecular epidemiology by the combuputerized patients management system of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Okinawa prefecture. The 2nd academic forum of Korea-Japan-china TB research institute. Seoul, Korea. May 23-25. 2001.
2. 高橋光良, 阿部千代治：薬剤耐性結核菌の分子疫学と患者管理システムを用いたモニタリングに関する研究. 第 74 回日本細菌学会総会, 岡山市, 2001 年 4 月 2-4 日.
3. 高橋光良, 鹿住祐子, 森 亨, 平野和重, 深澤 豊, 阿部千代治：コンピューター管理システムと分子疫学を用いた薬剤耐性結核のモニタリングの検討. 第 76 回日本結核病学会総会, 宜野湾市, 2001 年 4 月 20-21 日.
4. 高橋光良：集団感染の分子疫学的検討からみた今後の課題. 第 76 回日本結核病学会総会, 宜野湾市, 2001 年 4 月 20-21 日.
5. 高橋光良, 伊藤佐生智, 森亨, 鹿住祐子, 浜崎園望, 平野和重, 阿部千代治：結核菌 IS6110 と Spoligotyping 法を用いた本邦での外国人由来結核菌のモニタリング. 第 77 回日本結核病学会総会, 東京, 2002 年 3 月 16-17 日, *結核* 2002; 77:290.
6. 伊藤佐生智, 鹿住祐子, 高橋光良：RNA ポリメラーゼβサブユニット遺伝子(*rpoB*)を用いた抗酸菌同定法の評価：PCR を基にした制限

- 酵素断片長多型分析(PRA)法について. 第77回日本結核病学会総会, 東京, 2002年3月16-17日, 結核 2002; 77:157.
7. 高橋光良: 結核分子疫学の成果と展望. 特別講演, 第77回日本結核病学会総会, 東京, 2002年3月16-17日, 結核 2002; 77:62.
 8. 御手洗聡, 高橋光良, 鹿住裕子, 他: ザ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; 78:209.
 9. 高橋光良: 抗酸菌分子疫学の技術革新. 第1回地域分子疫学研究会. 2004年7月.

G. 知的所有権の取得状況

なし

<研究協力者>

大角 晃弘, 大森 正子, 鹿住 裕子, 関谷 幸江, 内村 和宏, 田川 斉之 (結核予防会結核研究所)

吉山 崇 (結核予防会複十字病院)

長谷 篤 (大阪市環境科学研究所)

永井 恵, 長峰 路子, 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 (東京都新宿区保健所)

本分担研究者高橋光良が平成16年12月に急逝したため、主任研究者の責任で本報告書を作成した。

Control and Management of Urban Tuberculosis in Japan (Summary Report for Collaborative Research in FY2004)

Joseph Peter Rowan

St Bartholomew School of Nursing & Midwifery, City University of London

Remit of study:

Case finding and case-holding of tuberculosis among the urban poor and homeless populations in Japan: a review of current strategies and measures, with recommendations.

Cities visited in course of study:

- Tokyo
- Osaka
- Nagoya
- Yokohama

Institutions where staff were interviewed:

- Municipal and City Public Health Departments
- Local and City Public Health Centres
- Local statutory departments of social welfare
- Non-Profit Organisations involved in support, shelter and advocacy for homeless and marginalized populations.
- Government run hospitals with wards and specialist units for the management of tuberculosis

National and social context of tuberculosis in Japan

Japan has seen a rapid historical decline in rates of tuberculosis over the past half century, with a brief period of stasis and reversal of this trend in the late 1990s, but the disease remains at a high rate when compared to other developed nations. The current population rate of the disease is just below 30/100,000. While rates of the disease continue to fall, high levels of tuberculosis remain concentrated among the homeless and marginalized groups. Some areas with a high incidence of homelessness record rates in excess of 500/100,000.

Organisational context of Tuberculosis control

National government reforms over the past 2 decades have delegated responsibility for public health to local and city level government bodies. This has led to a high degree of variability in

the resourcing and quality of service provision in the control and management of tuberculosis across Japan. In some areas with high rates of disease local and city governments have established well developed and comprehensive services, but these are not consistent across all areas that have a high burden of disease.

Characteristics of successful strategies for the control of tuberculosis in urban areas:

1. Political will at City and local government level to facilitate and resource the organisation of effective services for tackling tuberculosis.
2. Strong leadership at principle stakeholder level (including senior staff of hospitals, Departments of Public Health and Welfare) where there is a unified vision of how tuberculosis is to be tackled.
3. High levels of collaboration between hospital and public health nurses, enhancing discharge planning and continuity of care.
4. Improved joint working practices, where social work caseworkers form an integral part of case management of clients with tuberculosis. This allows for a whole range of patient needs to be directly addressed, leading to improved adherence and higher levels of treatment completion.
5. Development of well motivated staff, with relevant knowledge and competencies, including hospital-based staff, public health nurses and other allied professions (such as case workers). The benefits of such a system are most marked in areas which have training programmes that are multi-professional in their approach and integrated so as to both address the case management of tuberculosis and to meet the challenges faced by those taking treatment.
6. Engagement with needs and expectations of client group. One area that was studied used caseload profiling as a foundation for the development of appropriate service delivery. The profiling also incorporated cultural analysis, so as to tailor services around the likely responses of clients, so as to improve treatment outcomes.
7. Increased levels of involvement and commissioning of NPOs, to provide advocacy and services that are responsive to the needs of marginalized clients in general and to those identified with tuberculosis in particular.

Current difficulties faced by the homeless with regard to tuberculosis

- Increased risk and susceptibility to tuberculosis.
- Poor access to healthcare and welfare services, with the result that there is late presentation of tuberculosis disease. In an environment where the infected client may live in an environment where those around him are likely to be at increased risk of contracting and developing the disease.