

200606022A

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

病原体等の保管及び病原体等情報の 一元集約化のあり方に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

平成 19 年 (2007) 3 月

主任研究者 御手洗 聡

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

病原体等の保管及び病原体等情報の 一元集約化のあり方に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

平成 19 年 (2007) 3 月

主任研究者 御手洗 聡

目 次

I. 総括研究報告

病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に

関する研究（総括）	御手洗 聡	1
-----------	-------	---

II. 分担研究報告

1. 結核菌とその情報の集中管理に関する研究	御手洗 聡	11
------------------------	-------	----

2. 地方衛生研究所及び保健所における病原体保管及び輸送等の基準（案）を 遵守するために必要な設備及び技術に関する現状調査	大角 晃広	49
--	-------	----

3. 病院及び検査センターでの病原体保管と情報管理に関する研究	堀場 昌英	100
---------------------------------	-------	-----

4. 病原体等の輸送：適正な輸送方法の検討	杉山 和良	125
-----------------------	-------	-----

I 総括研究報告

病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究

主任研究者 御手洗 聡 結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科

研究要旨

結核予防法の廃止と新感染症法への統合に伴う結核菌取り扱い基準の見直しにより、現在日本国内で結核菌の検査・研究を行っている施設が検査を中止したり、分離した結核菌株を保管せずに滅菌破棄したりすることが予想されている。結核菌株が十分に検査・研究されないまま廃棄されると、疫学的情報やそれを用いた結核対策に影響がでることが懸念される。そこで、結核菌を一元的/集約的に管理する施設間ネットワークシステムについて検討した。具体的には、現在日本国内で結核菌を含む抗酸菌を取り扱っている（あるいは取り扱う可能性がある）施設の現状を調査し、結核菌の施設間輸送方法についても調査した。さらにそれら施設によるネットワークの構成について検討し、結核菌に付随する情報の管理についても考察した。結果として、結核菌を保管する病院・検査センター施設は多いものの、必ずしも適切な管理が行われているとは言えない状況であった。また、特に自施設で薬剤感受性検査まで実施する場合には、結核菌株を輸送することがないため、運搬に関する知識が不十分と思われた。地方衛生研究所および保健所については、抗酸菌検査に対応可能な施設とそうでない施設に差があり、人的資源を考慮しても全ての施設で結核菌の検査・保管・運搬を実施するのは困難と思われた。結核菌（感受性菌のみ）輸送については、今後国連容器を用いた三重包装を基本とすれば郵便でも運搬可能と考えられたが、多剤耐性結核菌のみは個別に陸送する必要があり、コストの点で困難が予想された。これらの要素を勘案して結核菌集約管理ネットワークを構成する場合、病院/検査センターを一次抗酸菌分離施設として、一部の抗酸菌検査実施可能な結核診療ユニット（病院）と地方衛生研究所を二次施設とし、結核予防会結核研究所及び国立感染症研究所を三次施設として組織するのが現実的と考えられた。また、結核菌に生化学的あるいは分子生物学的情報を付与したデータベースを作成することにより、結核対策や疫学研究に有用な情報管理体制が確立可能と考えられた。

分担研究者	
御手洗 聡	結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科
大角 晃広	結核予防会結核研究所研究部
堀場 昌英	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院呼吸器内科
杉山 和良	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室

A. 研究目的

背景

結核予防法は、その成立以来約 60 年を経しており、一般の保健医療をとりまく環境（人権対策、個人情報保護等）に対応することが困難となった。そのため平成 18 年 12 月に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律」の成立とともに廃止が決定し、平成 19 年 4 月 1 日より新しい感染症法に統合される。これに関連して、結核は二類感染症となり、結核菌は基本的に四種病原体等に分類され、特に多剤耐性結核菌は三種病原体等に分類される。この新しい分類に沿って、結核菌の取扱基準が新たに設定されることになり、さらに病原体等の運搬に関する基準も設定される。しかしながら、これに対応可能な結核菌（抗酸菌）検査施設がどれだけ存在するか不明である。また、厳格化された運搬に関する基準の疫学的調査研究に対する影響も危惧される。

目的

本研究の目的は、感染症法の改正にともなう結核菌取扱基準の適正化に鑑み、結核

菌及び付随する情報が失われることを防止すべく、多剤耐性菌を中心とする結核菌の保管及び病原体等情報の一元集約化を行う場合のあり方について検討するものである。これによって適正な結核菌集約管理システムが立案され、結核感染源の特定やサーベイランスなど、感染症予防行政にとって重要な情報の提供を可能とするシステムを構築する。

B. 研究方法

1. 結核菌の集約管理には菌株とその情報を取り扱うネットワークが必要である。結核菌の一元管理を目指す際に必要となるインフラについて分析し、可能な構成を提示する。さらに、現在既に結核菌の譲渡や情報提供を行っている組織あるいはシステムについて、現状での問題点や解決策について調査検討を行う。施設間での菌株の譲渡に関する所有権の移転の問題や、海外での管理システムについても、現地調査を含めて検討する。また結核菌の集約管理データベースに必要な情報を選択し、アプリケーションを試作する。また、その利用の際の規則についても検討する。（御手洗担当）

2. 結核菌集約管理ネットワークを組織するにあたって、構成要素として想定される地方衛生研究所、保健所、病院及び検査センター等について病原体・情報管理に関する調査を行う。

まず地方衛生研究所レベルにおいて、病原体保管等の基準を遵守するために必要な設備及び技術の状況を調査する。また、保健所施設の結核菌株に関する参照システムについても調査し、中間レベルとしての病原体管理・情報管理に関する能力及び精度

を評価する。また、結核菌株の移動の際に必要な適切な輸送容器（WHO 基準を満たし、尚且つ日本国内の検査状況に合致して使用しやすいもの）を確定する。実際に法改正が行われた際に必要となるこれらの設備・物品等を使用し、運用した際の実践性を検討する。（大角担当）

3. 上記の続きとして、病院レベルでは、抗酸菌検査実施状況、結核菌初期分離施設としての検査精度管理状況の調査、分離結核菌の保存状況及び情報管理状況の調査を実施する。また病原体等に関連する情報について、個人情報保護との関連から、病院内外でどの程度共有可能であるか検討する。また検査センターレベルでは、様々な依頼元から委託された結核菌の検査状況と保管状況について調査を実施する。また、委託された結核菌株を他の施設へ管理目的で譲渡する場合の依頼元との関係について、実践上の問題点を検討する。（堀場担当）

4. 結核菌の運搬に関しては、現在の万国郵便条約に基づく輸送システムの問題点と解決策について検討する。また、一般に世界保健機関（WHO）によって規定されている輸送方法上の安全管理や輸送コストに関連した検討も実施する。（杉山担当）

倫理面への配慮

基本的には病原体等の取扱に関する研究であるが、情報の集約化を並行して検討するため、個人情報保護について検討する必要がある。

C. 研究結果

各分担研究者から、それぞれのテーマに沿った研究結果が得られた。それらの結果

から、①結核菌とその情報の集約管理を実施する際の可能なシステム構成、②地方衛生研究所及び保健所での菌体管理の実際、③病院及び検査センターでの菌株管理と情報取扱の実情、④結核菌輸送にかかる問題点が明確となり、それらを総合する形で実践的な結核菌一元管理の形態が描かれたと考える。

結核菌検体及び情報の集約システムについては、国内において現在利用可能な抗酸菌取扱可能施設を数と分布、および機能において分類検討し、世界保健機構（WHO）や米国・英国の検査精度保証システムも参考にしながら、日本の現状に合った階層化レファレンスシステムを構築している。具体的には病院及び検査センターを一体として診断・菌株初期分離ユニット（一次施設）とし、国立病院機構の結核病棟を有する一部の高機能結核診療施設と地方衛生研究所については第二段階（二次施設）レファレンスとして組織することを提案している。また、三次施設として、これまでの実績から結核研究所及び国立感染症研究所での菌株・情報管理の実施を提案している。並行して収集されるべき結核菌の疫学的情報についても一定の入力規則をもつアプリケーションを作製し、データベースとしての情報の入力、集計、共有化を容易にしている。また、このデータベースは将来的に結核登録システムともリンク可能なように設計されており、疫学情報とのリンクによって詳細な解析が可能なシステムとなりうる。さらに情報保護の点からデータの利用制限や規則についても言及しており、基本的に結核感染対策あるいは関連する研究以外にはデータを開放せず、セキュリティの観点か

ら各施設で独立した状態 (stand alone) での利用を原則としている。このシステム構築を阻害する可能性のある因子として、それぞれの施設の限界を超えた結核菌株管理基準、あるいは運搬に関する過度の規制を挙げている。

結核菌一元管理システムの参考対象として、国の規模や結核蔓延状況、医療システムの類似点などから英国での抗酸菌レファレンスシステムを視察検討している。それによると、イングランド及びウェールズには Health Protection Agency (HPA) に所属する 4 つの HPA 抗酸菌レファレンス検査機関があり、各地域の National Health Service (NHS) 病院内検査室や HPA 細菌検査室で分離培養された抗酸菌は、全て最寄りの HPA レファレンス検査機関に送付される。結核患者又は結核が疑われた患者は、主に一般開業医から NHS 病院内の胸部疾患専門外来に紹介されて、病院内又は HPA 内の細菌検査室において塗抹検査及び培養検査が実施されている。The Yorkshire & Humber HPA を管轄する Newcastle レファレンス検査センターでは全菌株の抗酸菌菌種同定、抗結核薬剤感受性検査及び MIRU-VNTR を実施している。

HPA では結核菌 DNA Fingerprinting のためにインフォームドコンセントを求めている。同検査が結核菌株同定の一部であり、公衆衛生サービスの一環として利用され、研究目的ではないためである。

抗酸菌検査情報に関するサーベイランスシステムである Mycobacterial Surveillance Network (MycobNet) は、全国の HPA 抗酸菌レファレンス検査機関から収集された抗酸菌に関する情報を蓄積している。収集した

抗酸菌の同定検査結果、結核菌の薬剤感受性試験結果、VNTR 法による結核菌 DNA Fingerprinting 等の情報を収集解析しており、HPA 本部に全国の情報が収集される。結核患者サーベイランス情報と MycobNet とは、1 年に 1 回ある種のマッチングアルゴリズムによって相互にデータを特定し、詳細な疫学解析を提供する。

このように、英国でも抗酸菌検査施設を機能的に階層化し、レファレンスシステムを構築している。また結核患者からの検体及び分離結核菌の運搬システムは契約ベースで民間企業に委託されており、適切な訓練を受けた輸送業者が単独で輸送を実施している。これまでに安全性に関する問題点は指摘されていないとのことである。

HPA の各レファレンス検査室において、BSL3 レベルでの検体の取り扱いと保管に関する基準では、基本的に Good Laboratory Practices を最重視し、抗酸菌を取り扱う職員はガウン着用をしているが、手袋や N95 マスク等の着用は実施していない。また多剤耐性結核菌を他の結核菌と区別して保存管理を行うことはなく、多剤耐性結核菌の保存や運搬を HPA や警察等に届け出る必要もない。

具体的な輸送方法については、本邦でもっとも良く利用されている小川培地での培養検体 (通常 18×165mm 長のガラス試験管) を安全に効率よく輸送するための長尺国連容器、液漏れの原因となるゴムキャップを代替する滅菌可能な試験管キャップ、緩衝材等を特定し、即時利用可能な状態としている。

地方衛生研究所及び保健所レベルでの結核菌の取り扱いについては、アンケートに

よる回答を得た地方衛生研究所 73 施設のうち 28 施設 (38.4%) が結核菌を取り扱っておらず、保健所についても 138 施設中 55 施設 (39.9%) が同様であった。しかも結核菌の保存や輸送を行っている施設であっても、その検体取り扱い数が年間 50 検体未満である場合が多く、技術の維持に不安のある結果であった。また、BSL3 に相当する実験室を保管・滅菌設備とともに整備している施設は地方衛生研究所全体の 38.4% (28/73) であり、保健所においては気流をコントロールした施設を有するのは全体の 5.1% (7/138) のみであった。

病院及び検査センターでの結核菌取り扱いについては、検査量の多少による対比を含めて詳細な検討を行っている。具体的には、代表的な結核診療拠点病院と一般総合病院、全国組織の検査センターと中小の地域的検査センターを対象としている。この調査により、抗酸菌検査施設が結核菌を物理的に隔離した検査室で実施していることが明確になったが、必ずしも厳密に BSL3 の基準を満たしているわけではなかった。また、年間数百例の結核患者を扱うことが明確な医療機関や検査センターにおいても、実験室内だけで保管できない場合には管理区域外の保管庫等に保管しており、しかも施錠できない保管庫に結核菌を保管している施設があることも示されている。取り扱い検体数の多い検査センターの方が早く結核菌を滅菌廃棄している可能性も示唆されている。管理区域内への外部者の立ち入りについても制限していない施設があり、保管室または保管庫にバイオハザードマークを表示していない施設も認められている。

病院や検査センターでの結核菌の運搬に

ついては、調査した全ての病院が国連容器を用意しておらず、運搬を行っている施設でも、不相当と思われる容器が 3 カ所の公立病院中の 1 施設と 2 カ所の検査センター中の 1 施設で使用されていた。容器の包装の方法も施設により異なっており、標準的方法を提示する必要がある。

検査センターと病院での結核菌株の所有については、検査センターが分離した結核菌を病院より受領した場合は病院が所有権を持ち、検体から分離した場合は共同所有とする見解が得られた。付随する疫学的情報を含めた結核菌株を検査センターから直接収集することは困難であると考えられた。

結核菌の輸送方法については、まず郵便による国内輸送について検討している。基本的に郵便法と内国郵便約款に従って病原体を郵送することができるが、用いる容器等については具体的に規定されていない。また郵便物が陸送される場合は特に問題はないが、空輸する場合は国連の勧告する容器 (国連容器) の使用は必須で危険物申告書が必要となる。現状では必ずしもこの点が十分に確認されないまま輸送経路中に航空貨物となることがあるため、基本的には全ての検体に国連容器を用い、漏れのない三重包装を行い、郵政公社との打ち合わせの上で発送することが必要となる。

結核菌収集の実践上もっとも重要と思われるのは民間輸送業者による輸送である。民間の輸送業は国土交通省の管轄になり、各社の約款で病原体が具体的に危険物として明示されているわけではないが、危険物扱いにはなっている。基本的に混載で受託する宅配便を用いて病原体を輸送することはできない。チャーター便であれば、個別

契約で輸送することができるので、病原体を輸送することは可能であるが、料金は混載の宅配便サービスに比べればはるかに高額となる。一部の輸送業者は感染症改正に伴い、一から三種の病原体について公安への届出が必要になるなど、輸送について法的規制がかかるので、病原体輸送の見直しを行っている。

D. 考察

感染症法改正に伴う結核菌取扱基準や運搬規則の見直しにより、多剤耐性菌をはじめとする結核菌が保存されず、滅菌廃棄されるおそれがあることから、この機に結核菌を一元的・集約的に管理・研究するネットワークシステムを構築することを目的として研究を実施した。

可能な結核菌（抗酸菌）レファレンスネットワークとして、病院/検査センター、地方衛生研究所及び結核研究所/国立感染症研究所を構成要素とするピラミッド型の構造を提唱した。このネットワークは結核菌の移動（移送）方向としては一方向であるが、得られた薬剤感受性情報及び疫学情報は、少なくともデータベースアプリケーションを所有する施設間で共有可能であり、インターネット対応とすれば日常的に情報を共有することも可能である。問題点としては、拠点（二次あるいは三次施設）を複数箇所設定した場合、それらの施設での検査精度を正しく保証することが挙げられる。また、万一多剤耐性菌の輸送がコストを含めて極めて困難となった場合、実現性が低下する。これらの点を考えると、長期の保管と検査を行うレファレンス施設は1-2箇所とする方が良いと思われ、二次施設は

薬剤感受性検査までの検査機能を有し、一定期間分離結核菌を保管する能力を持った施設とすれば良いと思われる。

また、一次結核菌分離ユニットとなる病院及び検査センターにおいて、局所的に調査しただけでも新しい感染症法に照らして不適切な状況があることが確認された。この研究で提示されたネットワークを実際に運用しようとする場合は、その地域の結核罹患率などを参考にして適切な規模の施設を選定し、適切な環境整備を行う必要がある。地方衛生研究所の占める位置と役割が中核的結核診療機関と重複する場合が多いと思われるため、どちらかを優先してネットワーク構成要素とし、地域的に適切な施設がない場合にのみどちらかの施設で代替するのも一つの方法である。もし地方衛生研究所を二次施設として機能させるのであれば、同一レベルの他の施設は抗酸菌検査機能を培養・同定までとして、全ての感受性検査を保管施設に集約することを考慮すべきである。これによって、多剤耐性菌を検出した場合でも、分離施設から保管施設までの運搬にかかる危険を回避することができる。また、このようにして機能を階層的に限定することは、抗酸菌検査の精度保証を容易にする。

実際の結核菌の運搬において、四種病原体等については国連容器を使用した三重包装によって郵便でも輸送することが可能と考えられた。しかし多剤耐性結核菌については、運搬に各都道府県の公安委員会の許可が必要なことや、2007年2月に警察庁がパブリックコメントを求めて提示した「届出対象病原体等の運搬の届出等に関する規則」を参照すると、基本的には陸路による

チャーター輸送を実施しなければならないため、そのコストや運搬にかかる危険を考慮すると、一元管理システムを構築しても一定期間毎にしか結核菌株を回収できないと思われる。そのため、二次レベルでの検査・保管施設は必須である。

安全な輸送に関する技術的な裏付けと、実際に利用可能な国連容器、小川培地のための輸送手順は今回の研究で確立されたと考える。今後はこれらの知識の普及をはかる必要があり、適切な研修プログラムを起上げて輸送に関するトレーニングを行うことが必要である。

E. 結論

結核菌の一元的管理について、現状での組織構成の可能性と各構成要素レベルでの問題点、及び全体としての実践上の問題点を検討した。また、結核菌の情報集約に必要なデータベースアプリケーションを試作することにより、効率的な結核菌と疫学情報の統合の可能を示した。さらに結核菌の輸送にかかる問題点を明らかにし、安全に輸送可能な技術的検討を実施した上で、ネットワーク構成に関連して可能な解決策を提示した。

この研究で提示された結核菌一元管理ネットワークシステムを実現することにより、疫学的に重要な結核菌の情報を集中管理することが可能となり、将来の結核菌に関する研究にも裨益すると考えられる。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表等

なし

学会発表等

1. 正木孝幸, 師岡津代子, 山口 彰, 木村由美子, 松田淳一, 御手洗聡: 抗酸菌検査の精度管理. 第 18 回日本臨床微生物学会総会 長崎 2007 年 2 月 17, 18 日
2. 大角晃弘, 高橋智恵子, 御手洗聡他. 抗酸菌情報の流れと抗酸菌検査、保存、輸送の状況に関する日本とイングランドの比較検討. 第 82 回日本結核病学会総会, 2007 年 6 月 5-6 日, 大阪市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

II 分担研究報告

結核菌とその情報の集中管理に関する研究

分担研究者 御手洗 聡 結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科

研究要旨

結核は現在も国内で年間約 3 万人の新規患者が発生し、アジア地域ではおよそ 190 万人の患者が罹患すると報告されている。日本の結核は近年都市化との関連が強まっており、欧米の現状と似た状況になりつつある。また平成 18 年 12 月に結核予防法が廃止され、感染症法に統合されるにあたり、結核菌管理上の基準や運搬方法が改正される。これらの状況に対応するため、結核菌株とその情報を効率的に管理する必要が強まっている。

今回の研究では、効率的な結核菌株の集約管理及びその疫学的情報の利用についてシステムの面から検討した。結果として、日本に現在ある抗酸菌取り扱い施設の機能を考慮すると、結核病床を有する病院施設、一部の衛生研究所、国立感染症研究所、結核予防会結核研究所等を階層化して有機的に組み合わせることで、システムを構成することは可能と考えられた。また、イギリスの Mycobacterial Surveillance Network (Mycobnet) をモデルとする情報集約データベースシステムを並行して利用することで、情報の効果的利用も可能と思われた。

結核菌集中管理における問題点として、抗酸菌取り扱い施設での結核菌（特に多剤耐性菌）保管と施設間での運搬が挙げられるが、これは基準の発表を待たねばならない。しかしながら、少なくとも保管に関しては、現在結核菌の保管を実施している施設での継続的保管が可能となるよう配慮する必要があると考える。

A. 研究目的

結核予防法にて対処困難な生物テロや人権上の問題点に対処するため、平成 18 年度末をもって同法が廃止され、新しい感染症法に統合される。この改正により、結核は SARS 等と同じ二類感染症に分類され、その起炎菌である結核菌は基本的に四種病原体等に分類される。この区分については技術上の管理基準を遵守するのみであるが、保管等の基準を満たす必要はある。しかし、

特にイソニアジドとリファンピシンに耐性を有する多剤耐性結核菌のみは三種病原体等に分類されることになるため、検査期間中を除いて、所持を開始した日から 7 日以内に厚生労働大臣に届出を行わなければならない。またこれを移動する場合も各都道府県の公安委員会に届け出る必要が生じる。

これらの理由により抗酸菌検査を実施している施設の多くが、手続き上の煩わしさから結核菌を保管せず、検査直後に滅菌・

廃棄することが危惧される。結核は現在も年間約 3 万人の新規患者が発生しており、新規の多剤耐性結核患者も約 200 人発生することが予測され、当該病原体が適切に利用されず情報が失われることは、結核対策上、極めて深刻な問題となる可能性がある。従って、早急に一元管理を含む菌株管理ネットワークの構成、保管システムの構築、結核菌の運搬方法の確立、菌株および付随する情報の利用に関する規則等について検討する必要がある。

そこで本研究は、感染症法改正による病原体等の管理の適正化に対応して、多剤耐性結核菌を中心とする結核菌とその情報を一元的に管理し、感染症予防行政に活用するためのシステムを構築することを目的として実施した。

B. 研究方法

1. 結核菌株集約管理ネットワークの構成に関する検討

現在、本邦での結核菌検査は、主に結核病床を有する病院に附属する検査室（病院検査室）及び衛生検査所（検査センター）を中心に実施されている。これに地方衛生研究所及び保健所附属の微生物検査室が一部加わる。これらの結核菌分離可能施設の国内での配置状況や規模を考慮し、結核菌の集約的管理に適したシステムを考案する。

上記に関連し、現状での病院検査室、検査センター・保健所検査室での結核菌管理状況についてアンケート調査を実施する。対象の選定は 2002 年度に我々が実施したアンケートの結果を元に、抗酸菌検査を実施している施設に対して行った。このリストのうち、保健所検査室 68 施設と検査セン

ター135 施設は対象リストの全数である。病院（251 施設）については、対象の選定は無作為に実施したが、この際検査実施数の多い施設が選択されないことが起こらないよう、検査数にて病院施設を三つに階層化し、それぞれから 50 施設を目標に選定した。最終的に、病院 146 施設、検査センター135 施設、保健所 68 施設にアンケートを送付した。アンケートの内容は、保存対象、保存期間、保存状態及び保管場所に関するものである。

2. 結核菌情報一元管理データベースの構築と利用基準に関する検討

イギリスで運用されている結核菌情報集約管理システム Mycobacterial Surveillance Network (Mycobnet)を参考にして、本邦で結核菌の情報管理を行う場合に使用し得るデータベースを試作する。また、集約された情報の利用法とその利用規則について検討する。

C. 研究結果

1. 結核菌株集約管理ネットワークの構成に関する検討

<ネットワーク構成について>

結核菌検査のネットワークの構成モデルとして考えられるのは、世界保健機関 (World Health Organisation: WHO) が提唱しているピラミッド型の構造、あるいは米国等の先進国で一般的なレファレンスシステムである。いずれの場合も基本的には構成要素（検査室）を機能的に階層化して、段階的にコントロールする方法である。

WHO の提唱するピラミッド型のレファレンスシステムは基本的に途上国での検査

の精度保証を目的としたものである。末端の検査室（病院・治療センターレベル）は、基本的に他の臨床検査を実施する検査室の機能のひとつである場合が多い。これは人口10万人に1施設程度を想定している。次に、中間検査室（市・郡・県・地域レベル）では、抗酸菌塗抹検査に加えて検体からの抗酸菌分離培養および結核菌群の同定機能を持ち、人口50～100万人に1施設とされている。最上位の中央検査室（National Reference Laboratory: NRL/州・国レベル）では、抗酸菌塗抹検査、分離培養、すべての抗酸菌の同定および薬剤感受性検査を行う。人口としては1,000万人に1施設程度を想定しており、日本の人口規模であれば、効率的な輸送システムがあることを考慮しても、NRLが国内に3～4ヶ所程度あるべきである。これらのシステムは基本的に全て公的な施設から成り立っている。他方、民間病院や民間の検査センターが中心となって検査を実施する国では、ほとんど全ての検査室が並列的に存在し、レファレンス検査室がそれらに対して精度保証等の活動を行う。

ネットワークの構成要素として挙げられるのは、主に病院検査室、検査センター、衛生研究所、保健所附属検査室、一部の大学研究室、国立感染症研究所、結核予防会結核研究所等である。

患者の診療行動上、最初に患者が受診するのは一般医家であるが、実際に結核の検査及び診断がなされるのは、結核病床を有する病院を中心とした中～大規模の病院であろうと思われる。しかしながら、結核病床を有する病院であっても生菌を分離する培養検査を実施し、同定・薬剤感受性検査

までを行うのは約半数（御手洗聡：平成15年度新興再興感染症研究事業・結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究）であることが知られており、残りの半数は検査センターに外注される。従って、病院及び検査センターをほぼ同等に一次結核菌分離施設として考える必要がある。

地方衛生研究所については、基本的に地域保健対策を効果的に推進し、公衆衛生の向上及び増進を図るため、都道府県又は指定都市における科学的かつ技術的中核として、関係行政部局、保健所等と緊密な連携の下に、調査研究、試験検査、研修指導及び公衆衛生情報等の収集・解析・提供を行うことを目的として設置されている。その業務内容には衛生微生物等に関する試験検査が含まれており、さらに、研究要素の大きい試験検査、広域的な視野を要する試験検査、専門的かつ高度な技術や設備を必要とする試験検査を重点的に行うものとされている。地方衛生研究所ネットワークには少なくとも76施設登録されている。

従って、地方衛生研究所が中間レベル施設として結核菌検査・保管等の役割を担うことは衛生行政上の責務として矛盾しないものである。実際に一部の衛生研究所では結核菌の分子疫学的解析（DNA Fingerprinting: RFLP/VNTR等）を実施している。

2004年度の厚生労働科学研究・地方衛生研究所のあり方および機能強化に関する研究によると、BSL3施設を有する地方衛生研究所は全体の83%（62施設）となっている。結核菌検査について、塗抹検査は、「検査中」または「検査可能」である地方衛生研究所が、都道府県で64%、指定都市で58%、中

核市等で 75%であったと報告している。一方、薬剤感受性検査は、41 施設（55%）で検査できないと回答している。「できない理由」としては、「検査に必要な機器・設備を保有していない」と「検査技術を持っている者がいない」が同程度で多かったと報告されている。このような状況下では、現状でどれだけの施設が結核菌取扱基準を満たしているか不明であり、ネットワーク中で機能を設定しても実践性は乏しい可能性もある。これは構成上考慮すべき点である。

上位の検査機関として考えられるのは一部大学研究室、国立感染症研究所、結核予防会結核研究所あるいは一部の衛生研究所である。このうち結核研究所は抗酸菌検査の実質的な National Reference Laboratory 機能を有しており、さらに WHO 指定の Supra-National Reference Laboratory として、西太平洋地域の複数の国（モンゴル、カンボジア、フィリピン、タイ、ミャンマー等）の薬剤耐性サーベイランスの精度保証活動も行っており、結核菌の管理に実績がある。一方、国立感染症研究所には国立機関としての感染症のサーベイランス業務と感染症情報の収集・解析・提供に関する責務がある。我が国のサーベイランス事業の一環として、全国の地方衛生研究所からの病原体検出報告及び定点診療所からの患者発生状況を当研究所で集計評価し、その結果を国民に提供している。1997 年 4 月には感染症情報センターが設置されている。

これらのネットワーク資源を考慮すると、基本的に図 1 の様な結核菌及び付随情報集約システムが考えられる。一次（WHO システムでの末端検査施設）の診断ユニットである病院で分離された結核菌は、感受性検

査が終了した段階で、一部の施設を除いて二次・三次の施設に分離菌を譲渡する。この際、結核菌を分離した患者の基本的な疫学情報を添付する。ほぼ同じボリュームがあると思われる検査センターについては、分離した結核菌は基本的に検査依頼者である病院の所有物と考え、病院を經由してレファレンス施設に送付する。検査センターから直接分離菌の譲渡を受けることは事前の協議等により可能と思われるが、疫学情報が付随していないことが考えられるため、少なくとも患者情報は病院から送付する形態をとるべきである。

二次施設（WHO での中間検査施設）は、施設の配置・分散状況から地方衛生研究所が適切である。しかしながら、独立行政法人国立病院機構に属する病院も多くが結核病床を有しており、地域的な配置も地方衛生研究所同様である。しかもこれらの施設は診断・治療ユニットとほぼ同義であり、一定地域（あるいは人口）ごとに特定の病院を二次（中間）施設とすることも有用な選択肢である。

三次施設には National Reference Laboratory の機能が必要であり、結核菌株および情報の集約点として結核研究所と国立感染症研究所をおくのが適切と考えられる。

<アンケート結果について>

最終的に、病院 82 施設（回収率 56.2%）、保健所及び検査センター（検査所等）71 施設（回収率 35.0%）より回答を得た。

保存対象について回答したのは 137 施設（89.5%）で、分離した結核菌（抗酸菌）を保存しないと回答したのは 25 施設（18.2%）であった。選択して保存すると

回答したのは22施設(16.1%)で、選択の基準としては、多剤耐性株、初回分離株、同定・感受性検査実施終了までという内容であった。条件によらず全ての菌株を保存すると回答したのは90施設(65.7%)であった。

次に保存期間について尋ねたところ、112施設(73.2%)より回答があった。期間を決めて一定期間保存すると回答したのは77施設(68.8%)で、具体的には保存期間1年未満が32施設(41.6%)、1-2年が23施設(29.9%)、2-3年が7施設(9.1%)、3-4年が1施設(1.3%)、4-5年が0施設、5年以上保存する施設が10施設(13.0%)、不明4施設(5.2%)であった。期間を決めずに保存する施設も35施設(31.2%)認められた。

具体的な保存環境(状況)について尋ねたところ、111施設(72.5%)から回答があった。冷蔵して保存すると回答したのは19施設(17.1%)で、冷凍保存するとしたのは22施設(19.8%)であった。併せて41施設(36.9%)が何らかの中長期保存のための施設を持っていた。その他の方法を挙げた施設が70施設(63.1%)あったが、具体的には室温保存47施設(67.1%)、ふ卵器内にそのまま保存する施設が16施設(22.9%)であり、これらの施設では長期保存は考慮されていなかった。

さらに結核菌を保管する場所の施錠の可否について尋ねたところ、88施設(菌株保管112施設中78.6%)から回答があった。保管装置(冷凍庫など)のみ施錠可能と回答したのが19施設(21.6%)、保管する部屋のみ施錠可能としたのが55施設(62.5%)、保管装置及び保管場所の両方で施錠可能と

したのは14施設(15.9%)であった。

2. 結核菌情報一元管理データベースの構築と利用基準に関する検討

(1) 結核菌情報一元管理データベース

イギリスにおける結核菌情報集約利用システムである Mycobacterial Surveillance Network (Mycobnet)を参照し、結核菌及び関連する疫学情報についてのデータベースを開発した。Mycobnet そのものはイギリスの Health Protection Agency の National Reference Laboratory にイギリス国内に7つある Regional Reference Laboratory からの疫学的データを集約し、そこに分子疫学的情報を付与して対策に利用可能にしたものである。今回のデータベースは、以下の考えを基本にして作製した。

①概念

患者から分離された結核菌(を含む抗酸菌)の細菌学的情報を蓄積・解析するプログラムとする。最終的にはインターネット上あるいは Stand alone で管理運営し、末端施設からの情報を全国レベルで収集するためのシステムとする。また、結核登録者情報システムとの情報リンクも行えるようにするため、必要な情報に関して同システムを参照する。

②必要な最近学的・疫学的情報(項目)

患者氏名	1.姓 2.名
性別	1.男性 2.女性
国籍	1.地域 2.国名
患者生年月日	1.年 2.月 3.日
患者住所	1.都道府県 2.市町村
登録保健所	1.保健所名

結核治療歴 1.既治療 2.未治療
 治療実施機関 1.医療機関名
 検査日 1.年 2.月 3.日
 塗抹検査結果 陽性度
 (1.-, 2.±, 3.1+, 4.2+, 5.3+)
 培養結果 1.方法 結果 (1.陽性、2.陰性)
 抗酸菌菌種同定結果 1.菌種名
 薬剤感受性検査結果 1. Isoniazid
 2. Rifampicin
 3. Ethambutol
 4. Streptomycin
 5. Pyrazinamide
 6. Ethionamide
 7. Kanamycin
 8. Para-aminosalicylate
 9. Cycloserine
 10. Emviomycin
 11. Levofloxacin
 結核菌 DNA 指紋法結果
 VNTR 20-25 サイト

③開発環境

今回開発の対象は、コストの点から結核菌情報システムのデモ演習に使用できるレベルの「.NET」で実装するアプリケーションとする。.NET アプリケーションはマイクロソフト社の開発環境・言語により開発されたもので、同社の Windows 関連 OS においてのみ動作する。なお、Windows Vista については未発表（開発開始時点）ということから、今回開発のアプリケーション動作環境の対象外とする。

④開発詳細

開発するアプリケーションは、以下の内容とする。

i) 結核菌情報入力画面 1 画面
 ii) 結核菌情報集計結果画面 1 画面
 iii) 結核菌情報集計結果帳票 1 帳票
 iv) 結核菌情報入力画面項目
 a) 培養結果はテキスト入力とする。
 b) 抗酸菌菌種同定結果について、入力方法はテキスト入力と選択の併用とする。選択可能な菌種名は、現在の日本での抗酸菌分離状況を考慮して以下とする。
 菌種名：
M. tuberculosis complex
M. avium
M. intracellulare
*M. avium complex**
M. kansasii
M. abscessus
M. gordonae
M. fortuitum
M. chelonae
M. scrofulaceum

**M. avium complex* は *M. avium* と *M. intracellulare* の総称であるが、*complex* レベルまでしか調べない場合（施設）も多く、両方を選択可能とする。

c) 結核菌 DNA Fingerprinting 結果

結果を疫学的に迅速に利用すること、菌株間・施設間での比較を容易にするため、これまで一般に利用されてきた Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLP)ではなく、PCR をベースとして迅速性の高い Variable Number Tandem Repeat (VNTR)を採用する。現在一般的な *Mycobacterium Intersperse Repetitive Unit (MIRU)*だけでは東アジア地域にまん延している北京型の結核菌において RFLP に対応する分解能が得

られないため、今回は利用可能な全てのサイトを列挙する。計 24 サイト、入力内容は二ケタまでの数字となる。

対象 VNTR Locus:

ETR A, ETR B, ETR C, Mtub04, Mtub21, Mtub29, Mtub30, Mtub34, Mtub39, MIRU 2, MIRU 4, MIRU 10, MIRU 16, MIRU 20, MIRU 23, MIRU 24, MIRU 26, MIRU 27, MIRU 31, MIRU 39, MIRU 40, QUB-11b, QUB-26, QUB-4156

d) 結核菌情報集計結果画面

集計対象は、性別、年齢（生年月日より自動的に計算）、地域（東アジア、東南アジア、南アジア、中東、アフリカ、北アメリカ、南アメリカ、東ヨーロッパ、西ヨーロッパ、オセアニア）、国名、住所（都道府県名のみ）、登録保健所、結核治療歴（既治療、未治療）、塗抹検査結果、培養方法、菌種、薬剤感受性結果（イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ストレプトマイシン、ピラジナミド、カナマイシン、エンビオマイシン、エチオナミド、パラアミノサリチル酸、サイクロセリン、レボフロキサシンのそれぞれについて）とする。

以上によりアプリケーションを作製した。作製したアプリケーションの内容と使用方法を資料 1 に示す。

(2) 結核菌情報利用条件

この情報集約システムを利用して集められた疫学情報を含む結核菌に関する情報の利用に関しては、結核対策上の利用を目的とすること、一部個人情報を含むこと等を考慮し、いくつかの条件を設定する必要がある。

①利用目的

このアプリケーション及びデータベースは、国あるいは地域の結核対策及び疫学研究に利用されるべきもので、それ以外の目的に使用すべきではない。具体的には、結核対策の策定、啓蒙活動、結核対策の有効性の評価、結核集団発生時の感染対策等である。

②利用制限

個人情報を含むことを考慮し、同データベースの利用者を制限する。具体的には、データベース管理者、結核の感染対策に直接関与する保健所担当部局をはじめとする結核対策実施行政組織（担当者）、結核疫学研究を行う研究者（研究施設）とする。

③データの保護

複製、改変、掲示、送信、頒布、販売、出版等を含む利用については、事前に管理者の了解を得るものとする。また、個人情報が漏出しないよう最大限注意し、集計データを公表する場合には個人情報との連結不可能な匿名化情報とする。

④研究目的での利用

研究目的でデータを使用する場合、あらかじめ研究計画書を作成し、当該施設で設置された倫理委員会の審査を経てデータベース管理者に利用を申請する。研究終了後は報告書を提出する。

アプリケーションを実際に使用する際は、これを各検査室に配布し、それぞれの施設で情報を入力する。入力した情報は定期的にテキストデータなどで情報集約施設（上位レファレンス施設）に送付し、中央で一元的にアップデートする。情報をアップロードする方法としては、インターネット経

由とフロッピー等の媒体経由が考えられるが、データセキュリティを考慮すると、媒体を利用するのが良いと考えられる。この場合、各施設で使用されるアプリケーションは stand alone となる。もし十分なセキュリティが確保できるのであれば、インターネット上で全て共有化することにより、迅速性と利便性が向上する。

D. 考察

結核菌を集中管理するネットワーク構成について基本概念と組織を検討した。また、並行して確立すべき情報集約・利用システムについて試案を作成した。

結核菌を集中的に管理する必要性は、感染症法改正による法的背景以外に、いくつかの必然性がある。例えば、日本ではこれまでも複数の機関が調査・研究の目的で、国内で発生した結核患者等から検体を保有しているほか、世界保健機関指定の Supranational Reference Laboratory (結核研究所) が存在し、全世界的に推進している結核菌の薬剤耐性サーベイランスでの精度保証のため海外からの多くの結核菌株を輸入・保存して、西太平洋地域を主とする発展途上国へ細菌学的な助言や指導を行っている。これらの活動は、今後結核が都市問題として集約されていく上で強化すべき領域であり、アジア地域からの人材の流入も考慮すると、国内だけの問題ではない。従って、地理的・臨床背景的に多様性のある結核菌を全国レベルで保管しておくシステム (specimen bank) を設置することは重要である。結核菌及びその情報には以下のような利用法が考えられる。

①感染伝搬に関係する菌情報の全国的管理

それぞれの結核菌の分子疫学的あるいは生化学的プロフィールを明確にすることにより、感染の伝搬に関する情報を全国レベルで管理することが可能となる。具体的には個々の菌株について VNTR 等による遺伝子タイピングを実施し、薬剤感受性情報、感染力 (毒力) 情報、臨床情報等を付けて保管することにより、個々の菌株の公衆衛生上の位置が明確となる。さらに蓄積された情報を公開することにより、集団発生等の症例発生時の迅速かつ適切な対策に応用可能である。

②抗酸菌検査の精度保証への応用

多剤耐性結核菌だけの問題ではないが、全国レベルで抗酸菌を収集することにより、薬剤感受性試験や菌種同定検査等の抗酸菌検査の外部精度評価にも応用可能である。また、定点観測的に利用すれば地域での中心となる検査室の精度保証にも有用である。

③薬剤耐性動向調査への応用

全国から送られる菌株から得られた薬剤感受性情報を使用すれば、現在 5 年に一回実施されている薬剤耐性動向調査 (結核療法研究協議会) に代えることが可能であり、感染防止や適正医療等の結核対策の成果の評価を毎年定期的の実施できる。

④耐性機構解明のための研究材料確保

様々な臨床背景をもつ薬剤耐性菌は、新しい耐性機構の解明にも利用できる。例えば標準菌株を用いてある種の薬剤に関する作用機序・耐性機構が明確になったとしても、どのような遺伝子変異が耐性をもたらすかについては多くの耐性菌を解析しなければならない。結核患者が減少している今日では多くの耐性菌株を収集することが困難であり、この領域での研究の進展が阻害