

表 3

平成21年度 薬剤感受性結核菌 検体数	
・ 近畿中央胸部疾患センター (富田 臨床検査技師)	162本 (平成21年8月16日)
・ 山口宇部医療センター (村上先生)	11本 (平成21年8月16日)
・ 愛媛病院 (阿部先生(西村先生))	22本 (平成21年8月16日)
・ 福岡東医療センター (田尾先生)	60本 (平成21年9月4日)
合計	255本

表 4

[成果(平成21年度・22年度)]
これらの菌株のうち 521 株(近畿中央 111 株、大阪府立呼吸器 267 株、愛媛 29 株、山口 20 株、東京 94 株)に対して、 supply 等の 15 Optimized MIRU-VNTR を行った。
134 名がクラスターを形成し、クラスター形成率は 25.7% であった。東京、大阪を含む複数地域にまたがる 18 名からなるクラスター 1 組、 11 名からなるクラスター 2 組、 8 名からなるクラスター 1 組、 7 名からなるクラスター 1 組、 4 名からなるクラスター 1 組、 3 名からなるクラスター 9 組、 2 名からなるクラスター 24 組が認められた。
各々の居住地等の接点はなかった。東京にて大規模集団感染をおこし日本各地で報告されつつある M 株は、今回の調査では 3 株であった。

4. これらの菌株のうち 521 株（近畿中央 111 株、大阪府立呼吸器 267 株、愛媛 29 株、山口 20 株、東京 94 株）に対して、supply 等の 15 Optimized MIRU-VNTR を行った。

134 名がクラスターを形成し、クラスター形成率は 25.7% であった。東京、大阪を含む複数地域にまたがる 18 名からなるクラスター 1 組、11 名からなるクラスター 2 組、8 名からなるクラスター 1 組、7 名からなるクラスター 1 組、4 名からなるクラスター 1 組、3 名からなるクラスター 9 組、2 名からなるクラスター

24 組が認められた。おののの居住地等の接点はなかった。東京にて大規模集団感染をおこし日本各地で報告されつつある M 株は、今回の調査では 3 株であった。（図 2、表 5、表 6、図 3、図 4、図 5、図 6、図 7）

この結果より、共通の菌株が東京、大阪間を含む広域地域に分布していることが明らかになった。これらの菌の感染力が強いのか、公衆衛生的な要因で菌が感染しているのかは不明であるが今後の更なる検討が望まれる。

図 2

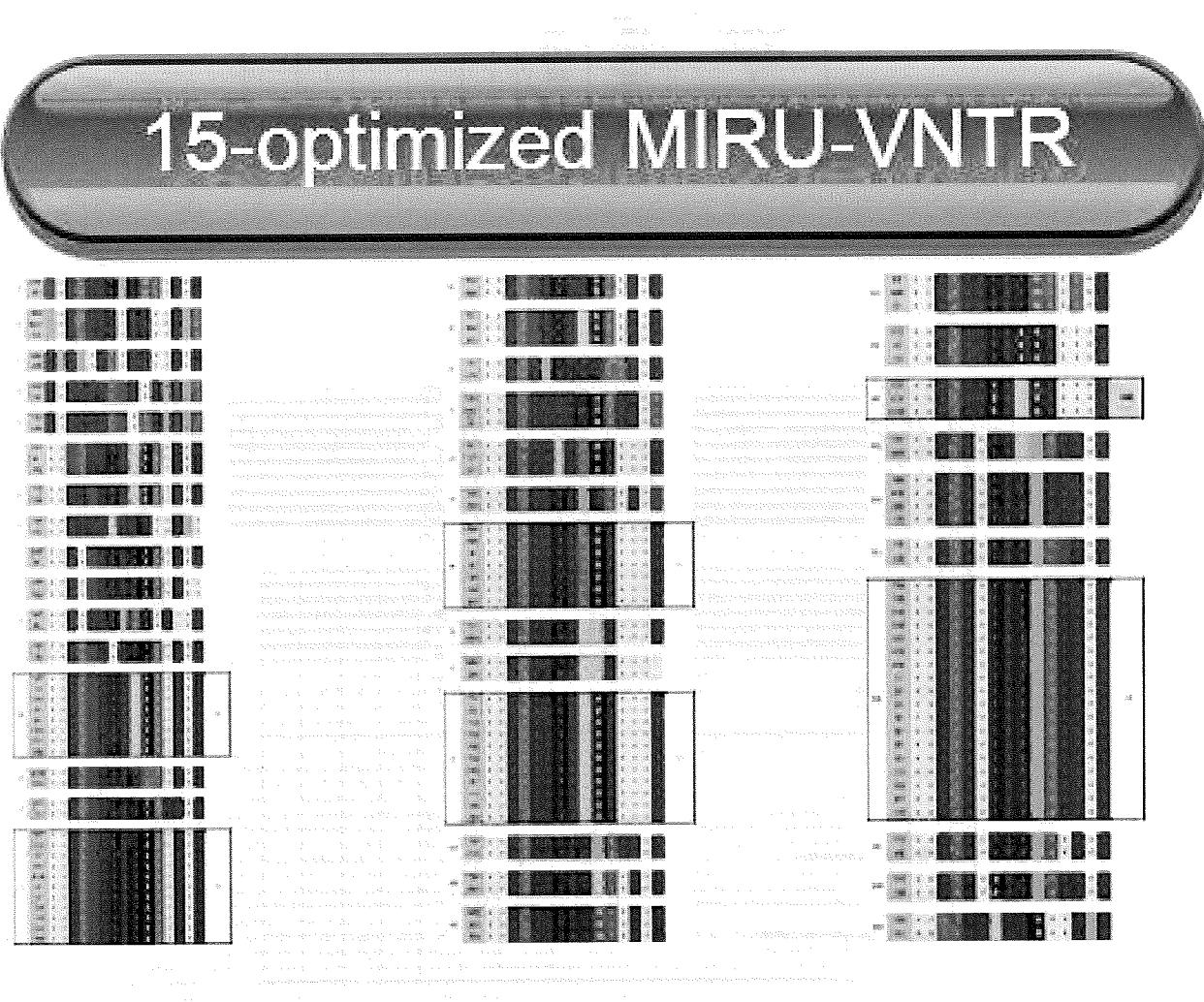
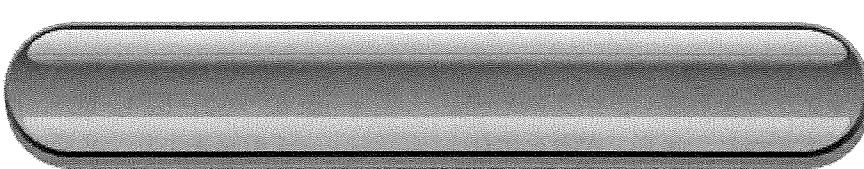


表 5



sample	全員		H	T	K	Y	E
H羽曳野2007	267						
T:東京	94						
K:近畿中央	111						
U:Y:山口	24						
E:愛媛	29						
Total	521						
cluster	39組	134名	H	T	K	Y	E
AK	1組	12名	11	2	5		
P	1組	11名	6	1	8		1
Z	1組	11名	4	5	1	1	
M	1組	8名	4	2	1	1	
W	1組	7名	5	1	1		
AF	1組	4名	1	1	2		
F & R	2組	6名	2	1			
T&AD	2組	6名	1		2		
U	1組	4名	4				
AC & AE	2組	6名	2		1		
AF (M&E)	1組	4名		1	2		
B	1組	4名	1	1	1		
C,D,G,L,V	5組	14名	2				
H,J,K,AJ	4組	8名	1	1			
A,IN,O,Y	5組	14名	1		1		
S	1組	2名	1			1	
D,AN,AM	3組	6名		2			
X,AA,MEAGAL	5組	14名		1	1		
D	1組	2名		1			1

表 6

クラスター形成

クラスターの大きさ	2	3	4	7	8	11	18
クラスター形成数	24	9	1	1	1	2	1
羽曳野のみ	5	1	0	0	0	0	0
羽曳野と他院でクラスター	10	7	1	1	1	2	1
羽曳野以外で全クラスター構成	9	1	0	0	0	0	0

図 3

M株のクラスター

T12	4	4	3	5	3	3	8	3	8	3	4	4	4	3	M株
Af	K14	4	4	3	5	3	3	8	3	8	3	4	4	4	3
	K102	4	4	3	5	3	3	8	3	8	3	4	4	4	3

図 4

7株、8株からなるクラスター

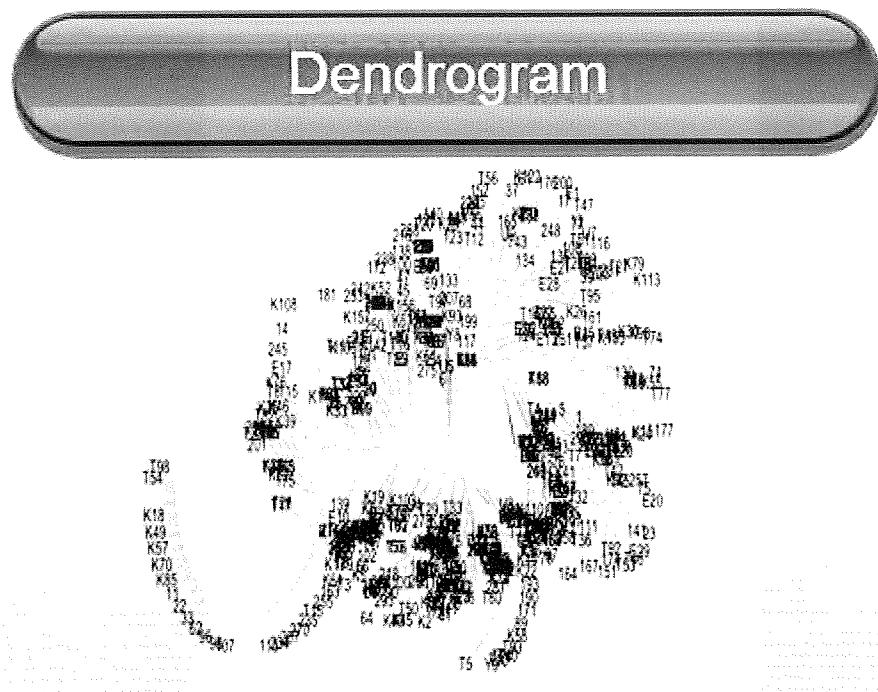
T12	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
K56	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
26	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
R	85	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	(7)
168	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
102	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
	225	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	
L6	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
T3	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
T44	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
M	K5	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	3	
66	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
102	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	3	
	147	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	4	
	282	4	4	3	5	3	3	7	3	8	3	4	4	3	

図 5

11株からなるクラスター

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	7010	7011	7012	7013	7014	7015	7016	7017	7018	7019	7020	7021	7022	7023	7024	7025	7026	7027	7028	7029	7030	7031	7032	7033	7034	7035	7036	7037	7038	7039	7040	7041	7042	7043	7044	7045	7046	7047	7048	7049	7050	7051	7052	7053	7054	7055	7056	7057	7058	7059	7060	7061	7062	7063	7064	7065	7066	7067	7068	7069	7070	7071	7072	7073	7074	7075	7076	7077	7078	7079	7080	7081	7082	7083	7084	7085	7086	7087	7088	7089	7090	7091	7092	7093	7094	7095	7096	7097	7098	7099	70100	70101	70102	70103	70104	70105	70106	70107	70108	70109	70110	70111	70112	70113	70114	70115	70116	70117	70118	70119	70120	70121	70122	70123	70124	70125	70126	70127	70128	70129	70130	70131	70132	70133	70134	70135	70136	70137	70138	70139	70140	70141	70142	70143	70144	70145	70146	70147	70148	70149	70150	70151	70152	70153	70154	70155	70156	70157	70158	70159	70160	70161	70162	70163	70164	70165	70166	70167	70168	70169	70170	70171	70172	70173	70174	70175	70176	70177	70178	70179	70180	70181	70182	70183	70184	70185	70186	70187	70188	70189	70190	70191	70192	70193	70194	70195	70196	70197	70198	70199	70200	70201	70202	70203	70204	70205	70206	70207	70208	70209	70210	70211	70212	70213	70214	70215	70216	70217	70218	70219	70220	70221	70222	70223	70224	70225	70226	70227	70228	70229	70230	70231	70232	70233	70234	70235	70236	70237	70238	70239	70240	70241	70242	70243	70244	70245	70246	70247	70248	70249	70250	70251	70252	70253	70254	70255	70256	70257	70258	70259	70260	70261	70262	70263	70264	70265	70266	70267	70268	70269	70270	70271	70272	70273	70274	70275	70276	70277	70278	70279	70280	70281	70282	70283	70284	70285	70286	70287	70288	70289	70290	70291	70292	70293	70294	70295	70296	70297	70298	70299	70300	70301	70302	70303	70304	70305	70306	70307	70308	70309	70310	70311	70312	70313	70314	70315	70316	70317	70318	70319	70320	70321	70322	70323	70324	70325	70326	70327	70328	70329	70330	70331	70332	70333	70334	70335	70336	70337	70338	70339	70340	70341	70342	70343	70344	70345	70346	70347	70348	70349	70350	70351	70352	70353	70354	70355	70356	70357	70358	70359	70360	70361	70362	70363	70364	70365	70366	70367	70368	70369	70370	70371	70372	70373	70374	70375	70376	70377	70378	70379	70380	70381	70382	70383	70384	70385	70386	70387	70388	70389	70390	70391	70392	70393	70394	70395	70396	70397	70398	70399	70400	70401	70402	70403	70404	70405	70406	70407	70408	70409	70410	70411	70412	70413	70414	70415	70416	70417	70418	70419	70420	70421	70422	70423	70424	70425	70426	70427	70428	70429	70430	70431	70432	70433	70434	70435	70436	70437	70438	70439	70440	70441	70442	70443	70444	70445	70446	70447	70448	70449	70450	70451	70452	70453	70454	70455	70456	70457	70458	70459	70460	70461	70462	70463	70464	70465	70466	70467	70468	70469	70470	70471	70472	70473	70474	70475	70476	70477	70478	70479	70480	70481	70482	70483	70484	70485	70486	70487	70488	70489	70490	70491	70492	70493	70494	70495	70496	70497	70498	70499	70500	70501	70502	70503	70504	70505	70506	70507	70508	70509	70510	70511	70512	70513	70514	70515	70516	70517	70518	70519	70520	70521	70522	70523	70524	70525	70526	70527	70528	70529	70530	70531	70532	70533	70534	70535	70536	70537	70538	70539	70540	70541	70542	70543	70544	70545	70546	70547	70548	70549	70550	70551	70552	70553	70554	70555	70556	70557	70558	70559	70560	70561	70562	70563	70564	70565	70566	70567	70568	70569	70570	70571	70572	70573	70574	70575	70576	70577	70578	705

四 7



5. 結核菌送付について、呼吸器疾患研究ネットワークグループにアンケート調査を行った。33 施設中 28 施設より回答があった。薬剤感受性結核菌を他の国立病院機構施設に送付（共同研究として）は 93%可の答えを得た。自分の施設で薬剤感受性検査実施 86%。将来自分の施設で行う 85%、検査会社に委託 15%

を得た。以上の調査より薬剤感受性結核菌の移送に協力的で、感受性検査は自施設で今後も行う施設が多いことが判明した。(表 7、表 8、表 9、表 10、表 11)

6. 九州・四国・中国では若年結核が減少し、高齢者結核増加。山口ではアジアからの外国人結核増加。

表 7

アンケート調査 「結核菌送付についてのアンケート調査」			
	どちらかに○を付けて下さい。		
I. 薬剤感受性結核菌を	可	不可	
(1) 他の国立病院機構の施設に送付（共同研究のため）	はい	いいえ	
(2) 自分の施設及び臨床検査科で薬剤感受性を検査しているか否か	はい	いいえ	
(3) 自分の施設で検査（RFLP や VNTR 等の遺伝子解析）をしているか否か	はい	いいえ	
(4) 検査会社等に検査（RFLP や VNTR 等の遺伝子解析）のために送付しているか否か	はい	いいえ	
(5) 検査会社等に検査（RFLP や VNTR 等の遺伝子解析）のために送付しているか否か	はい	いいえ	
(6) その他	その他の内容を簡単に入力		
II. 将来どういう方針・対策で結核菌の薬剤感受性を行なう計画なんかご回答ください。	はい	いいえ	
(1) 自分の施設で行う	はい	いいえ	
(2) 検査会社等に委託する	はい	いいえ	
(3) その他	その他の回答		
III. 多耐薬性結核菌を	可	不可	
(1) 他の国立病院機構施設に送付（共同研究のため）	はい	いいえ	
(2) 検査会社等に送付して RFLP や VNTR 等の遺伝子解析を行っている	はい	いいえ	
(3) 自分の施設で多耐薬性結核菌の RFLP や VNTR 等の遺伝子解析を行っている	はい	いいえ	

以上、ご回答を
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
岡田 兼司 Email : okun@chh.hosp.go.jp
FAX : 072-251-2153
まで、1月4日（木）までに送付していただければ幸いです。

表 8

結核菌送付について、呼吸器疾患研究ネットワークグループにアンケート調査を行った。33施設中28施設より回答があった。

薬剤感受性結核菌を他の国立病院機構施設に送付(共同研究として)は**93%**可の答えを得た。自分の施設で薬剤感受性検査実施**86%**。将来自分の施設で行う**85%**、検査会社に委託**15%**を得た。

以上の調査より薬剤感受性結核菌の移送に協力的で、感受性検査は自施設で今後も行う施設が多いことが判明した。

表 9

「結核菌送付についてのアンケート調査」調査中 33施設に送り28施設より回答		
	どちらかに○を付けて下さい	
I. 薬剤感受性結核菌を		
(1) 他の国立病院様構の施設に送付(共同研究のため)	可 26 (93%)	不可 2
(2) 自分の施設及び臨床検査科で薬剤感受性を検査しているか否か	はい 24 (86%)	いいえ 4
(3) 自分の施設で検査(RFLPやVNTR等の遺伝子解析)をしているか否か	はい 3 (11%)	いいえ 25
(4) 検査会社等に薬剤感受性検査のために送付しているか否か	はい 7 (25%)	いいえ 21
(5) 検査会社等に検査(RFLPやVNTR等の遺伝子解析)のために送付しているか否か	はい 8 (29%)	いいえ 20
(6) その他	その他の内容を簡単に:	

表 10

「結核菌送付についてのアンケート調査」調査中 33施設に送り28施設より回答		
II. 将来どういう方針・対策で結核菌の薬剤感受性を行う計画なのかご回答ください。		
(1) 自分の施設で行う	はい 23 (85%) いいえ 4	
(2) 検査会社等に委託する	はい 4 (15%) いいえ 23	
(3) その他	その他の回答: 今のところSRLへ 1	

表 11

**「結核菌送付についてのアンケート調査」調査中
33施設に送り28施設より回答**

III. 多剤耐性結核菌を	
(1) 他の国立病院機構施設に送付(共同研究のため)	可 19 (68%) (死菌であれば可 1) 不可 9
(2) 検査会社等に送付して RFLP や VNTR 等の遺伝子解析を行っている	はい 5 (18%) いいえ 23
(3) 自分の施設で多剤耐性結核菌の RFLP や VNTR 等の遺伝子解析を行っている	はい 3 (11%) いいえ 25

7. 国立病院機構東京病院検査科細菌検査室では、スタッフ 3 人で一般細菌、抗酸菌検査を行っている。日々多くの検体が提出され、種々の項目をこなすと手一杯で、とても研究目的の菌株を分株し送付する作業をすることは困難である。スタッフと検討した結果、MGIT で培養陽性となり MDR ではなかった培養残りチューブ（一定期間保存して殺菌後廃棄することになっている）から、アシストチューブへ 1ml ずつ分注して、一举に 100 例分を結核菌送付用ボックスに詰めて送付した。
8. 現在は、結核患者と結核菌が連結不可能であるための匿名化を行っているが、将来連結して結核の病態像と結核菌の分子遺伝パターンを解析する時には IRB (臨床試験審査委員会、倫理委員会) の許可が必要となる可能性が考えられる。したがって、当国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでは臨床試験審査委員会に申請書を提出し、承認を得た。

D. 考察

1. 共通の菌株が東京、大阪間を含む広域地域に分布していることが明らかになった。これらの菌の感染力が強いのか、公衆衛生的な要因で菌が感染しているのかは不明であるが今後の更なる検討が望まれる。より多くの検体を全国の国立病院機構呼吸器研究ネットワーク施設より集める。
2. 国立病院機構呼吸器研究ネットワーク施設の中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センターに追加して結核患者の多い施設（兵庫中央病院、京都南病院）や地域の異なる道北病院等、全国レベルで多数の国立病院機構病院施設に協力してもらい、また大阪府立呼吸器アレルギー医療センターから主たる研究協力をしてもらい、より多くの薬剤感受性結核菌（目標 1000 株）を多くの地域より集め、解析する。
3. 上記のサンプルに対して VNTR 解析のみでなく、RFLP 解析及びスオリゴタイピングの分子遺伝学的解析を行う。

4. VNTR 解析について、結研の 12VNTR と Supply の 15VNTR の比較研究を行う。
5. 結核菌送付について、呼吸器疾患研究ネットワークグループにアンケート調査を行った。33 施設中 28 施設より回答があった。薬剤感受性結核菌を他の国立病院機構施設に送付（共同研究として）は 93% 可の答えを得た。自分の施設で薬剤感受性検査実施 86%。将来自分の施設で行う 85%、検査会社に委託 15%を得た。以上の調査より薬剤感受性結核菌の移送に協力的で、感受性検査は自施設で今後も行う施設が多いことが判明した。
6. 現在郵政省のゆうパックで薬剤感受性結核菌の発送が可能であるが、将来において、これがずっと使えるか等の発送方法について省庁レベルでの応援が必要である。
7. 国立病院機構呼吸器研究ネットワーク 54 施設に、薬剤感受性結核等について(1)自施設で行っているか(2)SRL、ミロク等の検査会社に依頼しているか(3)結核菌体（薬剤感受性）を当近畿中央胸部疾患センターに送付可能か、等のアンケートを行う。

E. 結論

1. 結核入院治療において日本の 40% 以上の結核患者を診療している国立病院機構呼吸器研究ネットワーク施設（中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター）で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイプングを行った。
2. 近畿中央胸部疾患センター 262 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 295 株、東京病院 100 株、山口宇部医療センター 21 株、愛媛病院 43 株、福岡東医療センター 60 株、合計 781 株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイプング解析中である。
3. これらの菌株のうち 521 株（近畿中央 111 株、大阪府立呼吸器 267 株、愛媛 29 株、山口 20 株、東京 94 株）に対して、supply 等の 15 Optimized MIRU-VNTR を行った。

134 名がクラスターを形成し、クラスター

形成率は 25.7% であった。東京、大阪を含む複数地域にまたがる 18 名からなるクラスター 1 組、11 名からなるクラスター 2 組、8 名からなるクラスター 1 組、7 名からなるクラスター 1 組、4 名からなるクラスター 1 組、3 名からなるクラスター 9 組、2 名からなるクラスター 24 組が認められた。おののの居住地等の接点はなかった。東京にて大規模集団感染をおこし日本各地で報告されつつある M 株は、今回の調査では 3 株であった。

この結果より、共通の菌株が東京、大阪間を含む広域地域に分布していることが明らかになった。これらの菌の感染力が強いのか、公衆衛生的な要因で菌が感染しているのかは不明であるが今後の更なる検討が望まれる。

4. 結核菌送付について、呼吸器疾患研究ネットワークグループにアンケート調査を行った。33 施設中 28 施設より回答があった。薬剤感受性結核菌を他の国立病院機構施設に送付（共同研究として）は 93% 可の答えを得た。自分の施設で薬剤感受性検査実施 86%。将来自分の施設で行う 85%、検査会社に委託 15%を得た。以上の調査より薬剤感受性結核菌の移送に協力的で、感受性検査は自施設で今後も行う施設が多いことが判明した。
5. 九州・四国・中国では若年結核が減少し、高齢者結核増加。山口ではアジアからの外国人結核増加。

F. 健康危惧情報

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the Inno-Lipa Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification, Kekkaku 2009; 84: 15-21
2. 豊田恵美子、川辺芳子、四元秀毅、坂谷光則、露口一成、前倉亮治、藤川健弥、高嶋哲也、小川賢二、吉山崇、杉江琢美. : 多剤および超薬剤耐性結核の全国調査（2006 年）。結核 2008, 87: 773-777
3. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the discrepant *Mycobacterium tuberculosis* strains between any ordinary susceptibility testing and *rpoB* gene analysis by the line probe assay.

- Kekkaku. 2008;83:577-583.
4. Tomita M, Takeno H, Yoshida S, Suzuki K, Sakatani M. : Comparison of BBL Mycoprep and 2%NaOH decontamination procedures for MGIT. Kekkaku. 2008;83(6):471-3.

(2) 学会発表

1. 松本智成、阿野裕美、露口一成、鈴木克洋、岡田全司、阿部聖裕、西村一孝、田尾義昭、村上一生、豊田恵美子、中島由樹、四元秀毅、坂谷光則. 大阪・東京・宇部・愛媛における薬剤感受性結核菌の分子疫学解析。実験結核 2009; 79, 24-26

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得（出願中）
2. 実用新案登録
3. その他

〈研究協力者〉

- 岡田全司：NHO 近畿中央胸部疾患センター
— 臨床研究センター センター長
- 豊田恵美：NHO 東京病院 呼吸器科医長
- 松本智成：大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部長
- 田尾義昭：NHO 福岡東医療センター 医長
- 西村一孝：NHO 愛媛病院 院長
- 村上一生：NHO 山口宇部医療センター 内科医
- 露口一成：NHO 近畿中央胸部疾患センター
— 臨床研究センター 室長
- 鈴木克洋：NHO 近畿中央胸部疾患センター
— 臨床研究センター 部長

「医療機関からの病原体サーベイランス」及び「薬剤感受性結核の分子遺伝子学的解析」

研究協力者

岡田 全司 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター長
露口 一成 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター感染症診断・
治療研究室長
鈴木 克洋 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター感染症研究部長

研究要旨

1. 結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構呼吸器研究ネットワーク施設（中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター）で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイピングを行った。
2. 近畿中央胸部疾患センター262 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295 株、東京病院 100 株、山口宇部医療センター21 株、愛媛病院 43 株、福岡東医療センター60 株、合計 781 株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
3. これらの菌株のうち 521 株（近畿中央 111 株、大阪府立呼吸器 267 株、愛媛 29 株、山口 20 株、東京 94 株）に対して、supply 等の 15 Optimized MIRU-VNTR を行った。
この結果より、共通の菌株が東京、大阪間を含む広域地域に分布していることが明らかになった。これらの菌の感染力が強いのか、公衆衛生的な要因で菌が感染しているのかは不明であるが今後の更なる検討が望まれる。

結核菌送付について、呼吸器疾患研究ネットワークグループにアンケート調査を行った。33 施設中 28 施設より回答があった。薬剤感受性結核菌を他の国立病院機構施設に送付（共同研究として）は 93%可の答えを得た。自分の施設で薬剤感受性検査実施 86%。将来自分の施設で行う 85%、検査会社に委託 15%を得た。以上の調査より薬剤感受性結核菌の移送に協力的で、感受性検査は自施設で今後も行う施設が多いことが判明した。

A. 研究目的

- (1) 病原体サーベイランスについて医療機関のネットワーク（国立病院機構呼吸器ネットワーク等）を活用した有用性の検討を行うことを目的
- (2) 全国の国立病院機構施設及び結核病床を有する公立病院等の薬剤感受性結核菌の分子遺伝学的解析（VNTR、RFLP、スボリゴタイピング等）の研究を行うことを目的。

B. 研究方法

1. 欧米先進国すでに結核対策として導入されている病原体サーベイランスを我が国において導入するための研究。当院は国立病院機構呼吸器研究ネットワーク 65 施設を束ねるリーダーである。（図 1、表 1）
 - ① さらに国立病院機構は結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している。
 - ② したがって、極めて多数の検体を用いて結核菌遺伝子タイピングができる（すなわち、欧米先進国で行われている病原体サーベイランスがこの方法で行える）。
 - ③ 特に結核患者数が多い西日本の国立病院機構呼吸器専門病院当近畿中央胸部疾患センター、刀根山病院、兵庫中央病院、奈良病院、和歌山病院、四国の愛媛病院、九州の福岡東病院及び関東の東京病院、中部地方の東名古屋病院等の中核施設、さらに大阪府立呼吸器アレルギーセンターとの共同

で多数の結核患者検体を用いて結核菌遺伝子タイピングを行う（VNTR、RFLP、スボリゴタイピング等）。

2. 近畿中央胸部疾患センター262 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295 株、東京病院 100 株、山口宇部医療センター21 株、愛媛病院 43 株、福岡東医療センター60 株、合計 781 株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
3. Supply 等が提唱した 15 opiumized MIRU-VNTR を行った。
4. 国立病院機構呼吸器研究ネットワーク 65 施設に、薬剤感受性結核等について(1)自施設で行っているか(2)SRL、ミロク等の検査会社に依頼しているか(3)結核菌体（薬剤感受性）を当近畿中央胸部疾患センターに送付可能か、等のアンケートを行った。

（倫理面への配慮）

現在は、結核患者と結核菌が連結不可能であるための匿名化を行っているが、将来連結して結核の病態像と結核菌の分子遺伝パターンを解析する時には IRB（臨床試験審査委員会、倫理委員会）の許可が必要となる可能性が考えられる。したがって、当国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでは臨床試験審査委員会に申請書を提出し、承認を得た。

C. 研究結果

1. 国立病院機構呼吸器研究ネットワーク 654 施設（図 1、表 1）を束ねている当近畿中央胸部疾患センターに薬剤感受性結核菌株を送付してもらい、集積した。
2. 結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構呼吸器研究ネットワーク施設（中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター）で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共に結核菌遺伝子タイピングを行った。
3. 近畿中央胸部疾患センター262 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター295 株、東京病院 100 株、山口宇部医療センター21 株、愛媛病院 43 株、福岡東医療センター60 株、合計 781 株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。（表 2）（表 3）（表 4）
4. これらの菌株のうち 521 株（近畿中央 111 株、大阪府立呼吸器 267 株、愛媛 29 株、山口 20 株、東京 94 株）に対して、supply 等の 15 Optimized MIRU-VNTR を行った。

134 名がクラスターを形成し、クラスター形成率は 25.7% であった。東京、大阪を含む複数地域にまたがる 18 名からなるクラスター1組、11 名からなるクラスター2組、8 名からなるクラスター1組、7 名からなるクラスター1組、4 名からなるクラスター1組、3 名からなるクラスター9組、2 名からなるクラスター24組が認められた。おのれの居住地等の接点はなかった。東京にて大規模集団感染をおこし日本各地で報告されつつある M 株は、今回の調査では 3 株であった。（図 2、表 5、表 6、図 3）

この結果より、共通の菌株が東京、大阪間を含む広域地域に分布していることが明らかになった。これらの菌の感染力が強いのか、公衆衛生的な要因で菌が感染しているのかは不明であるが今後の更なる検討が望まれる。

5. 結核菌送付について、呼吸器疾患研究ネットワークグループにアンケート調査を行った。33 施設中 28 施設より回答があった。薬剤感受性結核菌を他の国立病院機構施設に送付（共同研究として）は 93% 可の答えを得た。自分の施設で薬剤感受性検査実施 86%。将来自分の施設で行う 85%、検査会社に委託 15%を得た。以上の調査より薬剤感受性結核菌の移送に協力的で、感受性検査は自施設で今後も行う施設が多いことが判明した。（表 7、表 8、表 9、表 10、表 11）
6. 現在は、結核患者と結核菌が連結不可能であるための匿名化を行っているが、将来連結して結核の病態像と結核菌の分子遺伝パターンを解析する時には IRB（臨床試験審査委員会、倫理委員会）の

許可が必要となる可能性が考えられる。したがって、当国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでは臨床試験審査委員会に申請書を提出し、承認を得た。

図 1

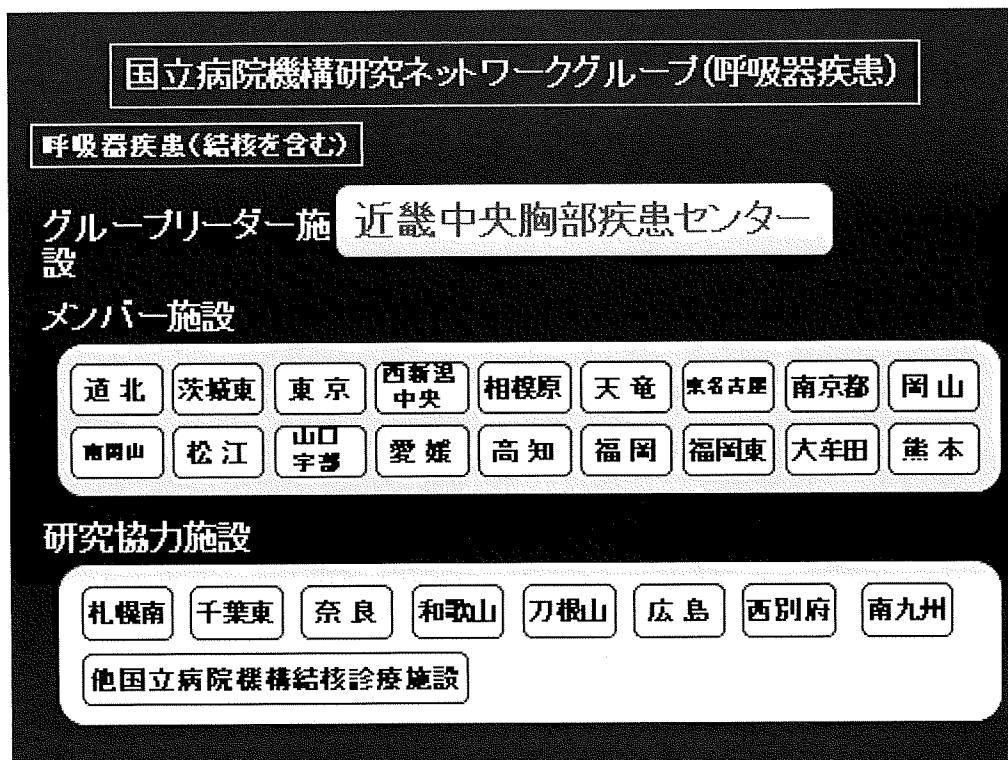


表 1A

No.	氏名	所属	備考
1	岡田全司	近畿中央胸部疾患センター	●
2	鷲田有玲	西札幌病院	
3	荒谷農和	函館病院	
4	藤内 智	道北病院	
5	八柳 治	帯広病院	
6	坂本佳徳	青森病院	
7	杉江恵美	盛岡病院	
8	布池豊博	仙台医療センター	
9	寺下示千	山形病院	
10	遠藤禪夫	水戸医療センター	
11	森部智文	茨城東病院	○
12	岡田壮介	千都宮病院	
13	芦木 充	高崎総合医療センター	
14	茂切 勉	西群馬病院	
15	中付利志	西埼玉中央病院	
16	朝戸裕子	埼玉病院	
17	堀塙昌英	東埼玉病院	
18	佐々木拾花	千葉東病院	
19	小山田吉幸	東示医療センター	
20	赤川忠のぶ	東示病院	○

表 1B

No.	氏名	所属	備考
21	谷口正実	相模原病院	○
22	大平徹郎	西新潟中央病院	
23	小山廣義	まつもと医療センター	
24	北 梶之	立沢医療センター	
25	坐下 隆	七尾病院	
26	加藤達雄	長良医療センター	
27	三輪清一	天童病院	
28	坂 英姫	名古屋医療センター	
29	小川賢二	東名古屋病院	
30	筒井清行	三豊病院	
31	井端英恵	三豊中央医療センター	
32	佐々木農行	示都医療センター	
33	佐藤敦夫	西示都病院	
34	三木啓貴	刀根山病院	
35	上野清伸	大阪南医療センター	
36	留月吉郎	姫路医療センター	
37	牧山裕由	西布敷山区医療センター	
38	山本光信	鳴東医療センター	
39	小幡聰智明	糸子医療センター	
40	矢野格一	松江医療センター	
41	佐藤利雄	岡山医療センター	
42	多田敦彦	西岡山区医療センター	
43	中野豊久夫	吳医療センター	

表 1C

No.	氏名	所属	備考
44	丸川勝臣	横山区医療センター	
45	松本常男	山口中部医療センター	
46	朝田亮二	東彼山病院	
47	山口真弘	高松医療センター	
48	阿部豊裕	愛媛病院	
49	範原 駿	高知病院	
50	日高孝千	小倉医療センター	
51	一木昌朗	九州医療センター	
52	吉田 裕	福岡病院	○
53	加治木章	大牟田病院	
54	高田昇平	福岡東医療センター	
55	福島佐文	遠野医療センター	
56	木下明敏	東峰医療センター	
57	川上健司	長崎川崎医療センター	
58	柏原光介	熊本医療センター	
59	山中 敏	熊本高病院	
60	仲間 騎	大分医療センター	
61	澤部茂之	別府医療センター	
62	杉崎尚取	西別府病院	
63	伊井敏彦	宮崎東病院	
64	川畠政治	南九州病院	
65	久場義夫	沖縄病院	

●:グループリーダー ◎:メンバー

図2

15-optimized MIRU-VNTR

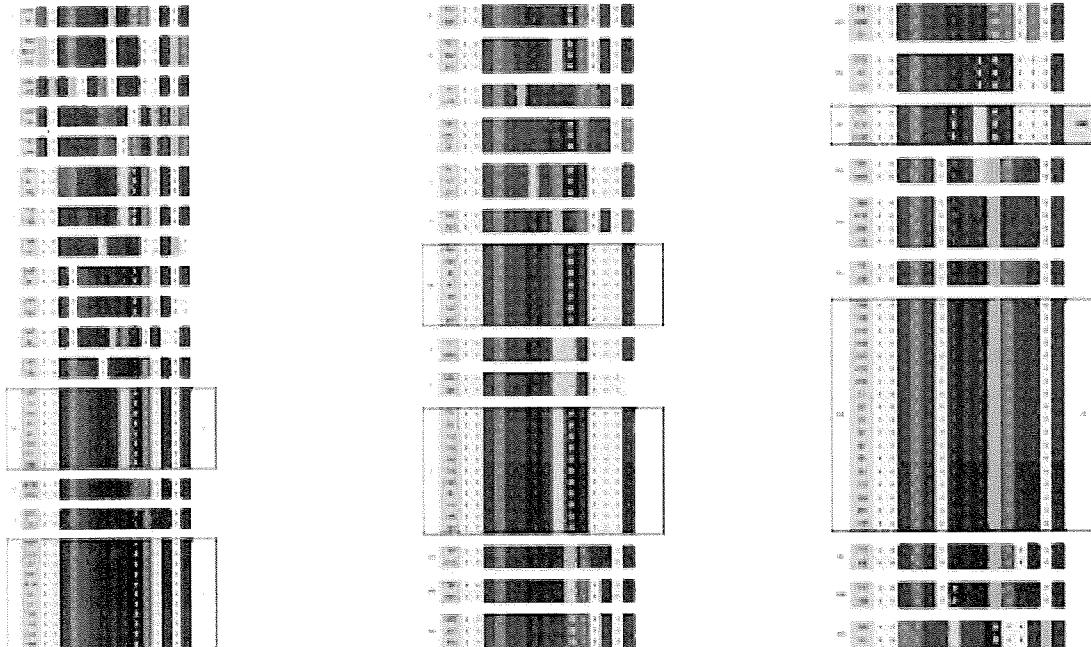


表5

sample	全数
住羽病院2007	267
T:東京	94
K:近畿中央	111
U:Y:山口	26
E:愛媛	22
Total	521

cluster	3群	134名	H	T	K	Y	E
AK	1組	12名	11	2	5		
P	1組	11名	6	1	4		1
Z	1組	11名	4	5	1	1	
M	1組	8名	4	2	1	1	
W	1組	7名	5	1	1		
AF	1組	4名	1	1	2		
F & R	2組	6名	2	1			
T&AD	2組	6名	1		2		
U	1組	8名	3				
AG & AE	2組	6名	2		1		
AF(M)	1組	8名		1	2		
B	1組	8名	1	1	1		
G,D,B,L,V	5組	14名	2				
H,J,K,A,I	4組	8名	1	1			
A,IND,Y	5組	14名	1		1		
S	1組	2名	1			1	
D,ANUM	3組	6名		2			
X,AAAABAGAL	5組	10名		1	1		
D	1組	2名		1			1

表 6

クラスター形成

クラスターの大きさ	2	3	4	7	8	11	18
クラスター形成数	24	9	1	1	1	2	1
羽曳野のみ	3	1	0	0	0	0	0
羽曳野と他院でクラスター	10	7	1	1	1	2	1
羽曳野以外で全クラスター構成	9	1	0	0	0	0	0

3

Dendrogram

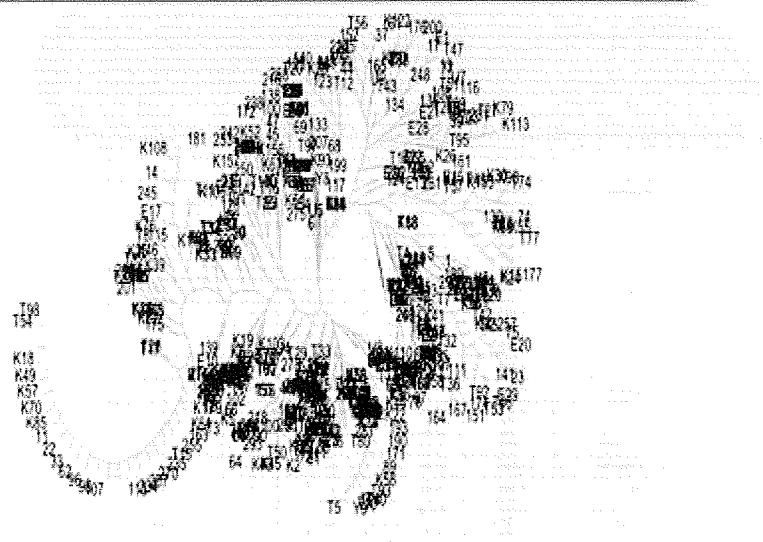


表 7

アンケート調査
「結核菌送付についてのアンケート調査」

		どちらかに○を付けて下さい	
I. 薬剤感受性結核菌を		可 はい	不可 いいえ
(1) 他の国立病院機構の施設に送付 (共同研究のため)		はい	いいえ
(2) 自分の施設及び臨床検査科で薬剤感受性を検査しているか否か		はい	いいえ
(3) 自分の施設で検査 (RFLP や VNTR 等の遺伝子解析) をしているか否か		はい	いいえ
(4) 検査会社等に薬剤感受性検査のために送付しているか否か		はい	いいえ
(5) 検査会社等に検査 (RFLP や VNTR 等の遺伝子解析) のために送付しているか否か		はい	いいえ
(6) その他		その他の内容を簡単に入力	
II. 将来どういう方針・対策で結核菌の薬剤感受性を行う計画なのかご回答ください。			
(1) 自分の施設で行う		はい	いいえ
(2) 検査会社等に委託する		はい	いいえ
(3) その他		その他の回答	
III. 多剤耐性結核菌を		可 はい	不可 いいえ
(1) 他の国立病院機構施設に送付 (共同研究のため)		はい	いいえ
(2) 検査会社等に送付して RFLP や VNTR 等の遺伝子解析を行っている		はい	いいえ
(3) 自分の施設で多剤耐性結核菌の RFLP や VNTR 等の遺伝子解析を行っている		はい	いいえ
以上、ご回答を 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 岡田全司 E-mail : okm@kch.hosp.go.jp FAX : 072-251-2153 まで、11月4日(木)までに送付していただければ幸いです。			

表 8

結核菌送付について、呼吸器疾患研究ネットワークグループにアンケート調査を行った。33施設中28施設より回答があった。

薬剤感受性結核菌を他の国立病院機構施設に送付(共同研究として)は93%可の答えを得た。自分の施設で薬剤感受性検査実施86%。将来自分の施設で行う85%、検査会社に委託15%を得た。

以上の調査より薬剤感受性結核菌の移送に協力的で、感受性検査は自施設で今後も行う施設が多いことが判明した。

表 9

「結核菌送付についてのアンケート調査」調査中 33施設に送り28施設より回答		
	どちらかごのを付けて下さい	
I. 薬剤感受性結核菌を		
(1) 他の国立病院機構の施設に送付(共同研究のため)	可 26 (93%)	不可 2
(2) 自分の施設及び臨床検査科で薬剤感受性を検査しているか否か	はい 24 (86%)	いいえ 4
(3) 自分の施設で検査(RFLPやVNTR等の遺伝子解析)をしているか否か	はい 3 (11%)	いいえ 25
(4) 検査会社等に薬剤感受性検査のために送付しているか否か	はい 7 (25%)	いいえ 21
(5) 検査会社等に検査(RFLPやVNTR等の遺伝子解析)のために送付しているか否か	はい 8 (29%)	いいえ 20
(6) その他	その他の内容を簡単に:	

表 10

「結核菌送付についてのアンケート調査」調査中 33施設に送り28施設より回答		
II. 将来どういう方針・対策で 結核菌の薬剤感受性を行う 計画なのかご回答ください。		
(1) 自分の施設で行う	(はい 23 (85%))	いいえ 4
(2) 検査会社等に委託する	(はい 4 (15%))	いいえ 23
(3) その他	その他の回答: 今のところSRLへ 1	

表 11

**「結核菌送付についてのアンケート調査」調査中
33施設に送り28施設より回答**

III. 多剤耐性結核菌を		
(1) 他の国立病院機構施設に送付(共同研究のため)	可 19 (68%) (死菌であれば可 1) 不可 9	
(2) 検査会社等に送付してRFLPやVNTR等の遺伝子解析を行っている	はい 5 (18%) いいえ 23	
(3) 自分の施設で多剤耐性結核菌のRFLPやVNTR等の遺伝子解析を行っている	はい 3 (11%) いいえ 25	

D. 考察

- 大阪の薬剤感受性結核株は VNTR でクラスターを形成することが示され、感染力が強いことが示唆されたことにより、より多くの検体を全国の国立病院機構呼吸器研究ネットワーク施設より集める。国立病院機構呼吸器研究ネットワーク施設の中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センターに追加して結核患者の多い施設（兵庫中央病院、京都南病院）や地域の異なる道北病院等、全国レベルで多数の国立病院機構病院施設に協力してもらい、また大阪府立呼吸器アレルギー医療センターから主たる研究協力をしてもらい、より多くの薬剤感受性結核菌（目標 1000 株）を多くの地域より集め、解析する。
- 上記のサンプルに対して VNTR 解析のみでなく、RFLP 解析及びスボリゴタイピングの分子遺伝学的解析を行う。
- 現在郵政省のゆうパックで薬剤感受性結核菌の発送が可能であるが、将来において、これがずっと使えるか等の発送方法について省庁レベルでの応援が必要である。

E. 結論

- 結核入院治療において日本の 40%以上の結核患者を診療している国立病院機構呼吸器研究ネットワーク施設（中核の近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東病院、愛媛病院、山口宇部医療センター）で当院にサンプルを送付してもらい大阪府立呼吸器アレルギーセンターと共同で結核菌遺伝子タイピングを行った。
- 近畿中央胸部疾患センター 262 株、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 295 株、東京病院 100 株、山口宇部医療センター 21 株、愛媛病院 43 株、福岡東医療センター 60 株、合計 781 株の薬剤感受性結核菌をすでに当院に集めた。これを遺伝子タイピング解析中である。
- これらの菌株のうち 521 株（近畿中央 111 株、大阪府立呼吸器 267 株、愛媛 29 株、山口 20 株、東京 94 株）に対して、supply 等の 15 Optimized MIRU-VNTR を行った。
この結果より、共通の菌株が東京、大阪間を含む広域地域に分布していることが明らかになった。これらの菌の感染力が強いのか、公衆衛生的な要因で菌が感染しているのかは不明であるが今後の