

であった。

D. 考察

結核サーベイランスの内部的精度を保証するために「コア」項目の選定は重要であると考えられる。また年次変動の評価も提案された評価式を基に日本の現状、および対象地域の人口規模等調整した上での利用は有効と考える。また、実行上の問題点等はあるが、医療記録とサーベイランスデータとの検証は有効である。日本の結核サーベイランスは登録管理単位が保健所であること（保健所を超えての患者参照が困難）、個人情報厳しく制限されていることなどから二重登録の検証が難しい点がある。しかしサーベイランス内他情報とのマッチングなどから自動的に二重登録疑い例の検索が可能となることが今後課題となる。

結核死亡からの罹患率推定より、サーベイランス登録率および推定罹患率とで年次減少率の推移は近似していることがわかった。これは死亡者のうちある一定割合は定常的に結核登録から落ちてはいるが結核罹患状況を反映している可能性を示唆している。推定結果そのままからでは登録漏れは30%となるが以下の理由からこの推定は過剰であると考えられる。本研究では結核致死率はサーベイランス登録者から推定している。例えば死後登録がなされなかった場合など致死率は過小評価される。これは推定罹患率を大きくする方向に向かう。また人口動態の結核死は死亡届を基に原疾患主義をとっている。ICD9より結核の後遺症は分離されているが、過剰診断の可能性もあるかもしれず、これも推定値を大きく

する方向に向かう。しかし、これらの事項を考慮しても未登録例の存在を強く示唆する結果と考えられる。

E. 結論

結核サーベイランスの精度保証および検証にはシステム内部からと、外部データを用いた評価が必要である。内部的精度には結核に関する国内制度や歴史的事情等の課題もあるが、国際的な標準化にある程度そった方向が必要と思われる。

登録率の検証については死亡統計をもとにした推定からある一定割合の登録漏れが示唆された。今後他の外部データ（例；レセプト情報）を用いた検証により推定精度向上が課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 学会発表

サーベイランスデータからみた結核死亡の現状
第87回日本結核病学会、平成24年5月、広島

その他報告書

“Standards and Benchmarks for TB surveillance”
WHO global task force on TB impact measurement, TB surveillance expert group, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 推定結核致死率

全結核 全年齡

年	結核致死率	
	1年	3年
1999	3.8%	4.6%
2004	5.1%	5.8%
2008	5.3%	6.0%

全結核 60-69歳

年	結核致死率	
	1年	3年
1999	3.3%	3.8%
2004	3.1%	3.7%
2008	3.8%	4.1%

全結核 30-59歳

年	結核致死率	
	1年	3年
1999	1.7%	1.8%
2004	1.8%	1.9%
2008	1.9%	2.0%

全結核 70-79歳

年	結核致死率	
	1年	3年
1999	5.0%	5.5%
2004	6.1%	6.7%
2008	7.8%	8.3%

表 2. 結核死亡からの推定結核罹患率

全結核 全年齢

年	死亡からの 推定罹患率	比	サーベイランス 登録率	比	登録率/ 推定罹患率
1999	50.3	1.00	38.2	1.00	0.76
2004	31.4	0.62	23.3	0.61	0.74
2008	29.0	0.58	19.4	0.51	0.67

全結核 30-59歳

年	死亡からの 推定罹患率	比	サーベイランス 登録率	比	登録率/ 推定罹患率
1999	42.1		27.2	1.00	0.65
2004	21.4	0.51	17.1	0.63	0.80
2008	13.6	0.32	13.1	0.48	0.96

全結核 60-69歳

年	死亡からの 推定罹患率	比	サーベイランス 登録率	比	登録率/ 推定罹患率
1999	90.3	1.00	55.7	1.00	0.62
2004	45.5	0.50	29.1	0.52	0.64
2008	31.3	0.35	21.7	0.39	0.69

全結核 70-79歳

年	死亡からの 推定罹患率	比	サーベイランス 登録率	比	登録率/ 推定罹患率
1999	173.1	1.00	102.2	1.00	0.59
2004	89.3	0.52	59.1	0.58	0.66
2008	48.8	0.28	43.6	0.43	0.89

結核菌遺伝子型情報と GIS（地理情報システム）の積極的疫学調査への
活用方法に関する研究

研究分担者

大角 晃弘 結核予防会結核研究所疫学情報センター、臨床・疫学部

研究要旨

我が国の人口 10 万対全結核罹患率は 2011 年には 18.2 であるが、都市部への結核患者の地域的偏在傾向を認めている。都市部においては、住所不定者やアルコール依存症患者等の保健・医療サービスへのアクセスが困難で、かつ保健・医療サービスの継続も困難である人口集団が多い。今後我が国が速やかに結核中蔓延国から結核低蔓延国に移行するためには、都市部全体における結核対策の強化とともに、結核発病の危険性が高い人口集団を対象とする結核対策の強化が必要である。そのためには、都市部における結核菌伝播の状況を推定し、より効率的な結核対策を推進する必要がある。我々は、2002 年 9 月以降新宿保健所と協同で、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た結核菌を対象として、DNA 指紋型分析を実施し、地域における結核菌伝播の状況について解析を実施している。

本研究は以下 3 つの目的で実施した。(1) 結核菌遺伝子型情報を含む結核対策と GIS に関する文献調査を行い、結核対策において GIS の手法を応用することの有用性と課題について明らかにすること。(2) 都市部における結核菌伝播状況と地域における地理的要因との関連について明らかにすること。(3) 上記 (2) で得られた情報を地方自治体（新宿保健所）と共有し、接触者検診等の結核対策で用いる場合の有用性と課題について明らかにすること。

結核菌遺伝子型情報を含む結核対策と GIS に関する文献調査では、結核菌分子疫学手法と GIS とを併せて地域における結核の伝播状況を推定することの有用性について検討したいくつかの文献が得られたが、米国・カナダ・香港・ヨーロッパ等からの報告が主で、日本から報告されたものはなかった。GIS の分析方法に関する文献は比較的多く発表されており、今後も本研究内容に適合した方法について具体的に検討していく必要がある。都市部（新宿区）における結核菌伝播状況と地域における地理的要因との関連についての検討では、住所不定者を含む全体での日中所在地分布について、菌株クラスター形成群と非形成群とはともに集積性を示しており、集積性が高い地域における結核菌伝播の機会があることを示唆していた。この傾向は、住所不定者を除く一般人口における菌株クラスター形成群と非形成群との間でも認められた。

結核菌分子疫学手法と GIS とを用いて、地域における結核菌伝播の状況を推定するためには、結核患者の居住状況に関するより詳しい情報を収集し、解析する必要がある。また、本研究に適合する GIS による患者の地理的分布や関連施設の分布状況との関連について検討するための方法についても、具体的に検討する必要がある。

A. 研究目的

我が国の人口 10 万対全結核罹患率は 2011 年には 18.2 であるが、都市部への結核患者の地域的偏在傾向を認めている。都市部においては、住所不定者やアルコール依存症患者等の保健・医療サービスへのアクセスが困難で、かつ保健・医療サービスの継続も困難である人口集団が多い。そのような人口集団においては結核発病の危険がより高く、地域における結核菌の伝播に影響を与えていると推定される。今後我が国が速やかに結核中蔓延国から結核低蔓延国に移行するためには、都市部全体における結核対策の強化とともに、結核発病の危険性が高い人口集団を対象とする結核対策の強化が必要である。そのためには、都市部における結核菌伝播の状況を推定し、より効率的な結核対策を推進する必要がある。

我々は、2002 年 9 月以降新宿保健所と協同で、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た結核菌を対象として、DNA 指紋型分析を実施し、地域における結核菌伝播の状況について解析を実施している。

本研究の目的は以下の 3 つである。

(1) 結核菌遺伝子型情報を含む結核対策と GIS に関する文献調査を行い、結核対策において GIS の手法を応用することの有用性と課題について明らかにすること。

(2) 都市部における結核菌伝播状況と地域における地理的要因との関連について明らかにすること。

(3) 上記 (2) で得られた情報を地方自治体 (新宿保健所) と共有し、接触者検診等の結核対策で用いる場合の有用性と課題について明らかにすること。

B. 研究方法

(1) 結核菌遺伝子型情報を含む結核対策と GIS に関して過去に発表された文献調査：1995 年 1 月以降 2011 年 10 月までの約 16 年間に発表された英文・和文の文献を収集し、結核対策において GIS の手法を応用することの有用性について検討した。鍵語としては” tuberculosis”, “genotyping”, “molecular epidemiology”, “DNA fingerprinting”, “RLFP”, “VNTR”, “spoligotyping” のいずれかと “GIS”, “geographic information system”, “geography”, “mapping”, “spatial epidemiology” 等のいずれかを含む文献を抽出した。文献検索対象は PubMed により行った。また、抽出された文献の参考文献や書籍等からも追加して情報収集した。さらに、他の感染症対策において GIS の手法を応用することの有効性について検討するために、追加して文献を収集して検討した。

(2) 都市部における結核菌伝播状況とその地域における地理的要因との関連に就いての検討：2002 年 9 月以降新宿保健所に登録された結核患者から分離培養された結核菌の DNA 指紋型 (IS6110-RFLP) 情報と、保健所における疫学調査・患者の地理的分布の結果を用いて、菌株クラスター形成群と非形成群の分布状況をマッピングするとともに、平均最近距離分析 (z-score) により集積度の分析を行った。

(3) 結核分子疫学情報と GIS とによって得られた情報を保健所における結核対策業務で活用することの有用性の検討：新宿区において登録された結核患者から分離培養される全結核菌株に対して、JATA15-VNTR 解析を実施し、患者登録前の 3 年以内に登録された結核患者同士で一致した場合には

追加面接調査を行い、過去の接触既往の有無を調べる。IS6110-RFLP 分析は、i) 集団感染が疑われる事例、ii) 頻度が高く認められる結核菌株である場合、例) M 株等の特殊な菌株と考えられる場合、10 人以上の大きなクラスター、年間 3 人以上の結核患者が新しくクラスターに追加されている場合等に限定して実施することとした。比較対象としての JATA15-VNTR 型データベースは、2008 年以降に RFLP 分析が実施されている全菌株を対象に実施する。得られた結核菌 DNA 指紋型情報を保健所と情報共有し、保健所における結核対策事業を実施する上でどのような有用性と課題とがあるかについて記述し検討する。

C. 結果

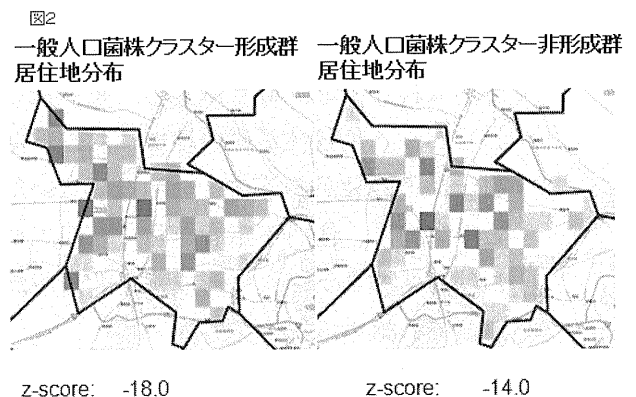
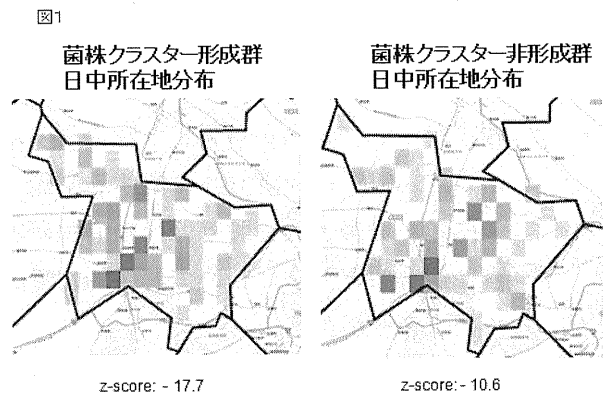
(1) 結核菌遺伝子型情報を含む結核対策と GIS に関して過去に発表された文献調査：対象期間内における該当文献は 122 件であった。そのうち 62 件を題名から抽出した。4 件は文献入手ができなかったため除外し、残り 58 件中 30 件を抄録内容から該当文献と判断して抽出した。さらに検索対象期間外を含めて、参照文献から関連すると考えられた 60 件（結核と GIS 関連文献 10 件・結核以外の疾患と GIS との関連文献 13 件・GIS の方法に関する文献 37 件）を追加して抽出した。結核と GIS 関連文献が 39 件、結核以外の疾患と GIS との関連文献が 14 件、GIS の方法に関する文献 37 件の合計 90 件についてその内容を検討した。（文献リストは、K. 参照文献に掲載した。）

結核と GIS との関連文献では、GIS を地域の（結核対策を含む）保健施策策定の道具として用いる試行（3, 16, 22, 23, 28, 38,

69, 71）、結核菌分子疫学手法と GIS とを併せて地域における結核の伝播状況を推定することの有用性について検討したもの（2, 4, 14, 19, 21, 24, 29, 65, 66, 67）、GIS を地域における結核患者の地理的分布状況を検討したもの（5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 20, 25, 26, 27, 30, 33, 41, 42, 68）、その他 BCG 効果と緯度との関連を検討したもの（12）とがあった。結核以外の疾患と GIS との関連文献では、小児死亡率の地理的分布状況の検討したもの（1）、保健所の地理的分布や利用者のアクセス状況等を検討したもの（32, 34, 37, 39, 70, 83）、疫学研究への GIS 応用について検討したもの（35）、結核以外の感染症の地理的分布に関して検討したもの（36, 40）、悪性腫瘍等非感染症疾患の地理的分布に関して検討したもの（44, 48, 49, 50）等であった。GIS の分析方法に関する文献では、疾病の集積性について検討する方法について検討したもの（31, 43, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 60, 61, 63, 72, 73, 74, 75, 78, 85）、疾患発生率の地理的分布を検討する場合の注意点や方法について記載したもの（46, 47, 56, 57, 58, 59, 76, 77, 79, 80, 84, 88）、その他 GIS 分析法に関する紹介等（62, 64, 81, 82, 86, 87, 89, 90）であった。

(2) 都市部における結核菌伝播状況とその地域における地理的要因との関連についての検討：2002 年から 2006 年新宿区登録の培養陽性患者のうち、RFLP 法による結核菌遺伝子型別分析を行った 527 例を対象として、菌株クラスター形成群と菌株クラスター非形成群とにおける地理的集積性の検討を行った。527 例中居住地情報が判明した者は 422 例（80%）であったが、住所

不定者 111 例については「居住地はなし」なので残りの 311 例 (59%) について検討した。その内訳は、菌株クラスター形成群 174 例、菌株クラスター非形成群 137 例であった。また、日中所在地情報が得られたのは 309 例あり、その内訳は菌株クラスター形成群 188 例、菌株クラスター非形成群 121 例であった。菌株クラスター形成群と非形成群それぞれの日中所在地分布の地域集積性については、ともに集積度が高い傾向を認め、菌株クラスター形成群の方がより集積度が高い傾向を認めた (各 z-score -17.7 及び-10.6、図 1)。住所不定者を除く一般人口での居住地分布においても、菌株クラスター形成群の方が菌株クラスター非形成群よりも集積度が高い傾向を認めた (各 z-score -18.0 及び-14.0、図 2)。



(3) 結核分子疫学情報と GIS とによって得られた情報を保健所における結核対策業務で活用することの有用性の検討：2008 年以降新宿保健所に登録された結核患者から分離培養された結核菌の JATA15-VNTR 型データベース作成を 2011 年 11 月に開始した。現在過去 3 年間分のデータベースを構築中である。そのため、VNTR 分析結果に基づく新宿区における分子疫学研究は、2012 年度以降に開始する予定である。

D. 考察

結核菌遺伝子型情報を含む結核対策と GIS に関する文献調査では、結核菌分子疫学手法と GIS とを併せて地域における結核

の伝播状況を推定することの有用性について検討したいいくつかの文献が得られたが、米国・カナダ・香港・ヨーロッパ等からの報告が主で、日本から報告されたものはなかった。GIS の分析方法に関する文献は比較的多く発表されており、今後も本研究内容に適合した方法について具体的に検討していく必要がある。

都市部（新宿区）における結核菌伝播状況と地域における地理的要因との関連についての検討では、住所不定者を含む全体での日中所在地分布について、菌株クラスター形成群と非形成群とはともに集積性を示しており、集積性が高い地域における結核菌伝播の機会があることを示唆していた。この傾向は、住所不定者を除く一般人口における菌株クラスター形成群と非形成群との間でも認められた。

E. 結論

結核菌分子疫学手法と GIS とを用いて、地域における結核菌伝播の状況を推定するためには、結核患者の居住状況に関するより詳しい情報を収集し、解析する必要がある。また、本研究に適合する GIS による患者の地理的分布や関連施設の分布状況との関連について検討するための方法についても、具体的に検討する必要がある。次年度以降は、結核患者の居住状況に関する情報の収集を継続し、より精度の高い分析を実施するようにするとともに、分析方法に関するより具体的な検討を行う。また、現在構築中の VNTR 型分析結果の蓄積を行うとともに、VNTR 型分析結果を用いた地域における結核対策改善のための試行を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表等

なし

2. 学会発表等

(1) 村瀬良朗、伊藤邦彦、吉山崇、大角晃弘他. 再燃・再感染発病の分子疫学. 第 86 回日本結核病学会. 2011 年 6 月 2-3 日, 東京. 結核 2011;86:372.

(2) 西塚至、石原美千代、笹井敬子、山口哲生、大角晃弘. 情報網活用により住所不定の治療中断例を早期保護する新たな保健所連携. 第 86 回日本結核病学会. 2011 年 6 月 2-3 日, 東京. 結核 2011;86:387.

(3) Ohkado A. and Kato S. Tuberculosis among high risk population in Japan. Consultation on tuberculosis control in Intermediate and Low TB burden countries in the Western Pacific Region, November 2011, Manila, Philippines.

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

J. 謝辞

本研究に協力して頂いた新宿保健所・新宿区内の医療・検査機関関係者の皆様に深謝いたします。

<研究協力者>

村瀬良朗、内村和広、辰巳由里子、下内昭、石川信克（結核予防会結核研究所）。

K. 参照文献

1. *Geospat Health*. 2011;5(2):285-95.

Survived infancy but still vulnerable: spatial-temporal trends and risk factors for child mortality in the Agincourt rural sub-district, South Africa, 1992-2007.

Sartorius B, Kahn K, et al.

2. *PLoS One*. 2011;25;6(3):e17930.

A geographically-restricted but prevalent *Mycobacterium tuberculosis* strain identified in the West Midlands Region of the UK between 1995 and 2008.

Evans JT, Serafino Wani RL, et al.

3. *PLoS One*. 2010;30;5(11):e14140.

A dynamic analysis of tuberculosis dissemination to improve control and surveillance.

Zorzenon dos Santos RM, Amador A, et al.

4. *Int J Infect Dis*. 2010;14(10):e828-37.

Time and spatial distribution of multidrug-resistant tuberculosis among Chinese people, 1981-2006: a systematic review.

Yang XY, Li YP, et al.

5. *Geospat Health*. 2010;4(2):201-17.

Accounting for autocorrelation in multi-drug resistant tuberculosis predictors using a set of parsimonious orthogonal eigenvectors aggregated in geographic space.

Jacob BJ, Krapp F, et al.

6. *Int J Tuberc Lung Dis*.

2010;14(6):708-13.

An analysis of spatial and socio-economic determinants of tuberculosis in Hermosillo, Mexico, 2000-2006.

Alvarez-Hernández G, Lara-Valencia F, et al.

7. *Trop Med Int Health*. 2010;15(6):664-72.

Spatial analysis of tuberculosis in an urban west African setting: is there evidence of clustering?

Touray K, Adetifa IM, et al.

8. *S Afr Med J*. 2009;99(10):738-43.

Childhood tuberculosis infection and disease: a spatial and temporal transmission analysis in a South African township.

Middelkoop K, Bekker LG, et al.

9. *Int J Health Geogr*. 2009;24;8:65.

A trend analysis and sub-regional distribution in number of people living with HIV and dying with TB in Africa, 1991 to 2006.

Uthman OA, Yahaya I, et al.

10. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(6):767-74.

A multidisciplinary method to map potential tuberculosis transmission 'hot spots' in high-burden communities.

Murray EJ, Marais BJ, et al.

11. *Trop Med Int Health*. 2009;14(4):429-37.

Spatial clustering of pulmonary tuberculosis and impact of the care factors in Antananarivo City.

Randremanana RV, Sabatier P, et al.

12. *Indian J Public Health*. 2007;51(4):205-10.

- The geographic location (latitude) of studies evaluating protective effect of BCG vaccine and its efficacy / effectiveness against tuberculosis.
- Zodpey SP, Shrikhande SN.
13. *Int J Health Geogr.* 2007;11;6:30.
Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering.
Nunes C.
14. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(6):632-8.
Use of geographic and genotyping tools to characterise tuberculosis transmission in Montreal.
Haase I, Olson S, et al.
15. *BMC Infect Dis.* 2007;11;7:26.
Geographic prediction of tuberculosis clusters in Fukuoka, Japan, using the space-time scan statistic.
Onozuka D, Hagihara A.
16. *Int J Health Geogr.* 2006;16;5:34.
Linking the global positioning system (GPS) to a personal digital assistant (PDA) to support tuberculosis control in South Africa: a pilot study.
Dwolatzky B, Trengove E, et al.
17. *Int J Health Geogr.* 2006;10;5:33.
Investigation of geo-spatial hotspots for the occurrence of tuberculosis in Almora district, India, using GIS and spatial scan statistic.
Tiwari N, Adhikari CM, et al.
18. *Indian J Med Res.* 2006;123(6):788-98.
Disease mapping using mixture distribution.
Chandrasekaran K, Arivarignan G.
19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(5):599-604.
What is the outcome of targeted tuberculosis screening based on universal genotyping and location?
Moonan PK, Oppong J, et al.
20. *Soc Sci Med.* 2006;63(2):501-11.
Dwellings, crowding, and tuberculosis in Montreal.
Wanyeki I, Olson S, et al.
21. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(12):1320-6.
Socio-demographic and geographic indicators and distribution of tuberculosis in Hong Kong: a spatial analysis.
Chan-yeung M, Yeh AG, et al.
22. *Trop Med Int Health.* 2006;11(2):188-96.
Modeling distances travelled to government health services in Kenya.
Noor AM, Amin AA, et al.
23. *Ambio.* 2005;34(6):445-9.
Toward modeling regionally specific human security using GIS: case study Cambodia.
Owen T, Slaymaker O.
24. *Ann Epidemiol.* 2005;15(7):526-32.
Incidence of tuberculosis in mountain areas and surrounding townships: dose-response relationship by geographic analysis.
Yeh YP, Chang HJ, et al.
25. *Public Health Rep.* 2003;118(3):240-60.
Monitoring socioeconomic inequalities in sexually transmitted infections, tuberculosis, and violence: geocoding and choice of area-based socioeconomic Measures - the public health disparities geocoding project.

- Krieger N, Waterman PD, et al.
26. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(3):271-7.
Tuberculosis transmission patterns in a high-incidence area: a spatial analysis.
Munch Z, Van Lill SW, et al.
27. *Soc Sci Med.* 2002;55(1):7-19.
Spatial patterns of tuberculosis incidence in Cologne (Germany).
Kistemann T, Munzinger A, Dangendorf F.
28. *Trop Med Int Health.* 1999;4(10):631-3 (editorial).
-GIS should be used for DOTS program with caution taking the context into account. Geographical information systems (GIS) and the tuberculosis DOTS strategy.
Porter JD.
29. *JAMA.* 1998;18;280(19):1679-84.
Molecular and geographic patterns of tuberculosis transmission after 15 years of directly observed therapy.
Bishai WR, Graham NM, et al.
30. *S Afr Med J.* 1996;86(1):40-1, 44.
The use of a geographical information system (GIS) to evaluate the distribution of tuberculosis in a high-incidence community.
Beyers N, Gie RP, et al.
31. *Biometrika* 1986;73(3):751-754.
An improved Bonferroni procedure for multiple tests of significance.
RJ Simes.
32. The EQUITY Project.
A field guide to mapping for Primary Health Care. "Mapping for Primary Health Care, District Maps, Clinic catchment areas and Community mapping in the Eastern Cape Province." 2003. pp.58-77.
- Available at
http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNACX655.pdf on December 6, 2011.
33. *S Afr Med J* 1996;86:40-44.
The use of a geographical information system (GIS) to evaluate the distribution of tuberculosis in a high-incidence community.
N Beyers, RP Gie, et al.
34. *Trop Med Int Health* 1998;3(3):163-165.
Geographical Information Systems (GIS), gimmick or tool for health district management?
M Boelaert, M Arbyn, P Van der Stuyft.
35. *Emerg Infect Dis* 1996;2(2):85-91.
On Epidemiology and Geographic Information Systems: A Review and Discussion of Future Directions.
KC Clarke, SL McLafferty, BJ Tempalski.
36. *Am J Pub Health* 1995;85(7):944-948.
Environmental Risk Factors for Lyme Disease Identified with Geographic Information Systems.
GE Glass, BS Schwartz, et al.
37. *J of Public Health Medicine* 1997;19(2):139-147.
The use of mapping in public health and planning health services.
A Gordon, J Womersley.
38. *Tropical Medicine and International Health* 1999;4(10):634-638.
Spatial implications of the tuberculosis DOTS strategy in rural South Africa: a novel application of geographical information system and global positioning system technologies.
F Tanser, D Wilkinson.

39. ESRI White Paper. 2000.
Challenges for GIS in Emergency Preparedness and Response.
J Radke, T Cova, et al.
Accessed at www.esri.com/library/whitepapers/pdfs/challenges.pdf on Dec.8, 2011.
40. On the mode of communication of cholera. 2nd ed.
J Snow, John Churchill, London, 1855.
41. Social Sci and Med 2000;50:937-952.
Geography, ecology and emerging infectious diseases.
JD Mayer.
42. Geographiska Annaler 1994;76:91-104.
Geographical aspects of the emergence of infectious diseases.
P Hagget.
43. Econ Geogr 1976;52:136-146.
Hybridizing alternative models of an epidemic diffusion process.
P Haggett.
44. Econ Geogr 1976;52:161-170.
The Geography of specific environments of patients and non-patients in cancer studies, with a malaysian example.
RW Armstrong.
45. Biometrics 1976;32:817-828.
Generalizations of two tests for the detection of household aggregation of disease.
PG Smith, MC Pike.
46. Soc Sci & Med 1979;13D:249-252.
Problems of spatial analysis in geographical epidemiology.
PE King.
47. Soc Sci & Med 1979;13D:123-130.
THE SPATIAL AUTOCORRELATION OF CANCER MORTALITY.
B Glick.
48. Trans Inst Br Geogr 1980;5:229-242.
The Epidemiology of primary acute pancreatitis in the Nottingham Defined Population Area.
JA Giggs, DS Ebdon, and JB Bourke.
49. International J of Epid 1980;9(2):137-144.
JH Abramson, N Goldblum, M Avitzur, et.al.
50. Soc Sci Med 1981;15D:251-258.
Cancer Deaths by city and county in Japan (1969-1971): A test of significance for Geographic clusters of disease.
Y Ohno, K Aoki.
51. 日衛誌 1979;34(3):512-520.
疾病地域集積性の有意検定法—食道・胃・肺がんの市郡別死亡分布を例として—
大野良之、青木国雄、青木伸雄他.
52. 日衛誌 1979;32(4):534-542.
死亡統計におけるメッシュ区分法の検討（その1）東京都23区のがん死亡の地理分布について。
大久保利晃、安達史朗、外山敏夫.
53. 日衛誌 1979;32(5):677-686.
死亡統計におけるメッシュ区分法の検討（その2）東京都における主要死因別死亡の地理分布について。
大久保利晃、安達史朗、外山敏夫.
54. Brit J Prev Soc Med 1964;18:17-24.
Epidemiology of Childhood Leukemia in Northumberland and Durham.
G Knox.

55. Soc Sci Med 1981;15D:287-293.
Searching for Hierarchical Clusters of Disease: Spatial patterns of sudden infant death syndrome.
RC Grimson, KC Wang, PWC Johnson.
56. J Geograph Syst 2000;2:91-97.
Spatial analysis in Epidemiology: Nascent science or a failure of GIS?
GM Jacquez.
57. Annals of the Assoc of Am Geographers 1982;72:471-481.
The Spatial Organization of Cancer Mortality.
BJ Glick.
58. Soc Sci Med 1983;17:1213-1221.
The role of spatial analysis and geographic data in the detection of disease causation.
JD Mayer.
59. Statistics in Medicine 1988;7:649-660.
Investigations of excess environmental risks around putative sources: statistical problems and a proposed test.
RA Stone.
60. J Geograph Syst 2000;2:17-21.
Using GIS to promote spatial analysis.
B Boots.
61. J Geograph Syst 2000;2:37-42.
The academic success of GIS in geography: Problems and prospects.
PA Longley.
62. International J of Health Geographics 2003;2:2.
Location-based health information services: a new paradigm in personalised information delivery.
MNK Boulos.
63. International J of Health Geographics 2003;2:9.
Power evaluation of disease clustering tests.
C Song, M Kulldorff.
64. Annu. Rev. Public Health 2003;24:1-6.
Geographic Information Systems and Public Health.
TC Ricketts.
65. International J of Health Geographics 2004;3:23.
Using GIS technology to identify areas of tuberculosis transmission and incidence.
PK Moonan, M Bayona, et al.
66. Int J Tub Lung Dis 2001;5(4):313-320.
A clinic-based molecular epidemiologic study of tuberculosis in Monterrey, Mexico.
ZH Yang, A Rendon, et al.
67. International J of Health Geographics 2002;1:4.
The application of geographical information systems to important public health problems in Africa.
F Tanser, D le Sueur.
68. Arch Dis Child 1999;80:433-437.
Childhood tuberculosis in an urban population in South Africa: burden and risk factor.
A van Rie, N Beyers, et al.
69. Lancet 1999;354:394-395.
GIS/GPS to document increased access to community-based treatment for tuberculosis in Africa.
D Wilkinson, F Tanser.
70. Tropical Medicine and International Health 2001;6(10):826-838.

- New approaches to spatially analyse primary health care usage patterns in rural South Africa.
F Tanser, V Hosegood, et al.
71. *Tropical Medicine and International Health* 2002;7(1):80-90.
The application of GIS technology to equitably distribute fieldworker workload in a large, rural South African health survey.
FD Tanser.
72. *Environmental Health Perspectives* 2004;112(9):998-1006.
Spatial Epidemiology: Current Approaches and Future Challenges.
P Elliott, D Wartenberg.
73. *Brit J Prev Soc Med* 1963;17:121-127.
Detection of low intensity epidemics: application to cleft lip and palate.
G Knox.
74. *Envir Health Persp* 1985;62:407-414.
The Problem of Multiple Inference in Identifying Point-Source Environmental Hazards.
DC Thomas
75. *Soc Sci Med* 1986;23(10):963-973.
The uses of spatial analysis in medical geography: A review.
W Gesler.
76. *Biometrics* 1987;43:671-681.
Empirical Bayes Estimates of Age-standardized relative risks for use in disease mapping.
D Clayton, J Kaldor.
77. *J Epid and Comm Health* 1989;43:79-85.
On statistical methods for analysing the geographical distribution of cancer cases near nuclear installations.
JF Birthell and RA Stone.
78. *J R Statist Soc B* 1990;52(1):73-104.
Spatial clustering for in-homogeneous populations.
J Cuzick, R Edwards.
79. *J R Statist Soc A* 1991;154:421-441.
A review of methods for the statistical analysis of spatial patterns of disease.
RJ Marshall.
80. *Int J Health Geographics* 2004;3:5.
Accuracy of city postal code coordinates as a proxy for location of residence.
CJD Bow, NM Waters, et al.
81. *Int J Health Geographics* 2004;3:26.
Visualization and exploratory analysis of epidemiologic data using a novel space time information system.
GA AvRuskin, GM Jacques, et al.
82. *Int J Health Geographics* 2004;3:12.
Geovisualization to support the exploration of large health and demographic survey data.
EL Koua, MJ Kraak.
83. *Int J Health Geographics* 2004;3:3.
Spatial accessibility of primary care: concepts, methods and challenges.
MF Guagliardo.
84. *Int J Health Geographics* 2004;3:30.
Unpacking analysis relying on area-based data: are the assumptions supportable?
J Glover, D Rosman, S Tennant.
85. *ProsMedicine* 2005;2(3):e59.
A Space-Time Permutation Scan Statistic

for disease outbreak detection.

M Kulldorff, R Heffernan, et al.

86. J R Statist Soc A 2001;164:61-72.

Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic.

M Kulldorff.

87. MMWR 2004;53(Suppl):144-151.

Benchmark Data and Power Calculations for Evaluating Disease Outbreak Detection Methods.

M Kulldorff, Z Zhang, J Hartman, et al.

88. Int J Health Geographics 2005;4:29.

Geographic bias related to geocoding in epidemiologic studies.

MN Oliver, KA Matthews, et al.

89. Int J Health Geographics 2005;4:10.

GIDEON: a comprehensive Web-based resource for geographic medicine.

SA Berger.

90. Int J Health Geographics 2005;4:23.

The Population Health Approach: health GIS as a bridge from theory to practice.

DK Barnard and W Hu.

慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究

研究分担者

吉山 崇 結核予防会複十字病院呼吸器センター

研究要旨

全国の慢性排菌患者の実態を把握し、新薬を視野に入れた今後の対応策の検討を行った。慢性排菌患者は数少ないが、まだ、特別な対応が必要な患者の存在が明らかとなった。

A. 研究目的

日本における耐性結核の頻度については結核療法研究協議会研究、主な施設における耐性結核の診断頻度については石川班岡田分担研究者などの研究によりその日本における発生状況は明らかにされている。慢性排菌については発生動向調査における「2年以上登録過去1年以内菌陽性」である患者の集計が行われており、年々急速に減少し100名を切っていること、都道府県別頻度および排菌期間別頻度は判明しているが、その管理状況の適切さなどについては情報が得られていない。1970年代のリファンピシン、1980年代のオフロキサシン、2000年代にリネゾリドと、ここ40年間に結核に効く薬が登場している。リファンピシン、オフロキサシンの登場時、その登場により当時の慢性排菌患者の幾ばくかは治癒となったが、その治療がうまくいかなかったことによりMDR-TB、XDR-TBが発生している。リネゾリドはオフロキサシンと同じく結核薬としては承認されておらずかつ高価でもあるためそれほど広く使用されていないと推定されるが、今後3年以内に少なくとも国際的な市場には登場すると期待される、少なくとも2系統の新薬の慢性排菌患者への不適切な使用による、それぞれの系統への耐性化を予防することは喫緊の課題である。今回の研究は、慢性排菌患者の実態を把握し、今後利用できるようになるであろう治療への需要を知り、今後利用できるようになる治療の導入をスムーズに行

なわれるようにするための情報を得ることを目的として行なった。

B. 研究方法

全保健所及び結核病床、感染症病床、モデル病床を持つ医療機関へのアンケート調査。保健所/病院の両方に、慢性排菌例、慢性の定義に当てはまらないが排菌続く例、排菌停止して2年以内で再排菌の危険のある例の3群の患者さんについて、性年齢分布・画像所見・感受性検査成績・慢性排菌なる前の治療歴の有無・不規則治療の頻度・入院外来の別、今後の治療の見通し、新薬の使用の可能性について調査を行い集計する。保健所と病院にアンケートを行なった（片方のみから情報が得られる例もあると予測されるためである）。

C. 研究結果

返答のあった施設は、保健所アンケートでは、600箇所中402箇所、結核病床を持つ医療機関では298箇所中147箇所、感染症病床を持つ医療機関では142箇所中80箇所、モデル病床を持つ医療機関では76箇所中12箇所であった。うち、対象となる患者がいると返答したところは、保健所では慢性排菌は33箇所42名、慢性排菌と定義されないが排菌が続くもの27箇所28名であった。発生動向調査では2010年末現在慢性排菌が92名であり、今回の調査では約2/3からの返答で慢性排菌が42名であったので、600箇所全数

返答があったとした場合42/(402/600)は63名と推定される。この数字と発生動向調査の数はこの1年の減少および変動を考えると、妥当なもの認められる。また、慢性排菌と定義されないがその恐れがあるものが慢性排菌患者数の2/3ほど見つかり、慢性排菌の予備軍と推定される。70名中了承が得られて情報を提供された例は44例と62%であった。医療機関調査では、慢性排菌もしくはその危険が高いものの総数は146の医療機関中23で78名の患者が報告されたが、このうち、19の医療機関の40名で了解が得られたが、実際の情報が得られたのは15箇所36名であった。患者の住所地を示す保健所に比して慢性排菌患者が特定の医療機関に集まっている状況が示された。保健所の44例、医療機関の41例のうち両方で報告されている例は15例とそれぞれの症例数の4割弱であった。これは、保健所の返答率6割、返答保健所のうちアンケート参加率6割を考慮してもやや低め（同じ人は保健所にも病院にもアンケート参加OKか否か同じ返答すると思われるので返答保健所数の割合である6割程度一致してよいと考えられる）であり、その差は医療機関と保健所との認識の違いを示していると思われる。

保健所の44例について

男性29例、女性14例、30歳代1例、40歳代7例、50歳代8例、60歳代9例、70歳代9例、80歳代8例、90歳代2例と、多剤耐性結核の平均より高齢に多くみられた。44名中39名が日本人、その他の国籍はペルー人1名の他不明であった。肺結核43名、肺外結核1名、最新の培養検査は陽性24名、陰性15名、検査中5名、とまつ検査は陽性19名、陰性25名であった。結核と最初に示された年は1960年以前6例、1960年代3例、1970年代4例、1980年代9例、1990年代8例、2000年代12例、2010年台2例であった。また、今回の登録年は、1960年以前1例、1960年代1例、1970年代0例、1980年代4例、1990年代7例、2000年代20例、2010年台11例となっており、以前の過去の結核発病後の再発の後慢性排菌、及びそれに準じるものとなっている例が多数見られた。結核診断時の画像所見はI型2名、II型22名、III型10名、IV型0名、今回登録時の画像所見はI型3名、II型29名、III型10名、IV型1名、最近の画像所見はI型1名、II型30名、III型12名、IV型1名であった。今回の治療開始

時MDRは23名、INH,RFPとも感受性8名、片方が耐性4名、最近の感受性はMDR29名、INH,RFPとも感受性2名、片方が耐性が5名であった。両剤感受性だが慢性排菌の例は、1例は薬の副作用のためかINH,RFPの内服が行なわれていない例、1例は、RFP+EB+LVFXの治療が外来で行なわれていたが再排菌して入院となった例であった。服薬遵守の問題なし24名、問題あり8名、近い将来治癒の見込みは立っている例が6例、たたないが18例（残りは判断不能）、新しい薬が登場したときに日本で承認されていない薬の使用を希望すると推定される例が24例、推定されない例が5例、不明が15例であった。見通しの立っていない18例中新しい薬を希望すると思われる例は11例、不明は7例、一方、見通しが不明もしくはたっているが培養陽性であった14例中新しい薬を希望する例8例、希望しない2例、不明4例であった。使用されている薬のうち自由記載欄に合った薬としては、抗結核薬として認められている薬のほか、クラビット、ザイボックス（リネゾリド3名）、アベロックス（モキシフロキサシン9名）、タリビット（オフロキサシン1名）、アミカシン（1名）、現在使用できないガチフロ（ガチフロキサシン3名）、ユナシン（1名）、オーグメンチン（6名）、クラリスロマイシン（6名）、シプロフロキサシン（2名）、スパラ（スパロフロキサシン1名）、サイアジド（Tb1 1名）が使用されていた。

病院の42例について

男性28例、女性13例、20歳代2例、30歳代2例、40歳代4例、50歳代6例、60歳代9例、70歳代12例、80歳代5例、90歳代2例と、多剤耐性結核の平均より高齢に多くみられたが保健所より若い例が多く見られた。36名中30名が日本人、ペルー人1名その他の国籍は不明であった。肺結核41名、胸膜炎1名、最新の培養検査は陽性27名、陰性4名、検査中9名、とまつ検査は陽性23名、陰性17名であった。結核と最初に示された年は1960年以前5例、1960年代3例、1970年代4例、1980年代5例、1990年代6例、2000年代9例、2010年台8例であった。また、今回の登録年は、1980年以前0例、1980年代1例、1990年代5例、2000年代14例、2010年台17例となっていた。これは、保健所よりも新しい

例が多いが、病院での登録、および今回の治療開始年を反映していると推定される。結核診断時の画像所見はⅠ型2名、Ⅱ型7名、Ⅲ型5名、今回登録時の画像所見はⅠ型3名、Ⅱ型23名、Ⅲ型9名、最近の画像所見はⅠ型4名、Ⅱ型22名、Ⅲ型13名であった。今回の治療開始時MDRは23名、INH, RFPとも感受性2名、片方が耐性2名、最近の感受性はMDR17名、INH, RFPとも感受性0名、片方が耐性が3名であった。治療開始時両剤感受性だが慢性排菌のとなった例は、1例は治療中の多剤耐性化、1例はとまつ陽性だが培養は2011年7月感受性と分かっているが2012年は塗抹陽性培養検査中で最終的には治癒する可能性がある例であった。服薬遵守の問題あり12例、問題無28例、近い将来治癒の見込みは立っている例が11例、たたないが30例、新しい薬が登場したときに日本で承認されていない薬の使用を希望すると推定される例が22例、推定されない例が5例、不明が15例であった。このうち30例の見通しの立っていない例のみについては18例が新しい薬の使用を希望する、5例が希望しない、7例が不明であった。

D. 考察

慢性排菌患者の状況については、過去の慢性排菌への対応の失敗、結核治療の後の再発、など経過の長い例が多かった。慢性排菌例の半数以上は、保健所における判断も、医療機関における判断も治療の見通しが立っておらず、このような症例に対する新しい薬の不適切な治療は今後の慢性排菌の持続につながると推定された。国内非承認薬の使用については、約半数の例で意欲がみられたが、現時点で判断できず、あるいは、非承認薬使用に興味なし、という例もみられた。治癒の見通しが立っていない例、あるいは、保健所では判断できていないが最近の培養陽性例で、かつ、未承認薬などを使用することを希望すると思われる例は保健所からの情報では19名、病院からの情報では18名で、保健所回答率が2/3でかつ保健所から回答のあった者のうち個人情報があった割合が62%であり回答率が(66% X 62% =)40%程度であることを考えるとその市場規模は19/0.4=50名程度と小さいものと推定された。また、保健所と病院の返答が一致しておらず、一致率が保健所の返答率60%より低い15/44=34%であり、よって、病院と保健所の認識の同じ者の割合が0.34/0.6=56%程度であると仮定すると、50/0.56=88例程度希望者が存在するかもしれない。いずれにしてもそれほど多い症例ではなく、全数把握の元、慢性排菌対策を進めることは可能と思われる。

E. 結論

経過の長い慢性排菌例に対して、国内非承認薬も含めた治療を希望する例が半分程度で認めら

れた。とはいっても、アンケート症例では保健所で23例、病院では15例であり、日本全国でも50例程度(最大限の推定でも88例程度)と推定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願登録状況

なし

医療の質の実態と確保に関する研究

研究分担者

伊藤邦彦 結核予防会結核研究所 臨床・疫学部長

研究要旨

低蔓延状況状況下において結核医療の質を評価する指標の開発と、医療の質確保のための方策に関する研究を行った。現実的な医療の質の指標としては「治療結果」が包括的な指標として想定され得るが、現在の日本のコホート分析には数々の欠点が指摘されており現状では活用が難しい。このため本研究では現在のコホート分析結果の代替として、試みとして2009年に登録された（登録転症除者を除く）すべての結核患者（LTBI治療対象者を含む）について、結核サーベイランスデータを用い2010年年報集計時に「患者本人」がどのような治療結果になっているかを推定し、これらから医療の質の指標作成が可能かどうかを検討した。この結果、結核医療の質指標（治療成績の指標）として、治療中断/断念率および年報集計時治療中率が適当と推測され、これら2つの率の間に相関がなく、またこれらを加算した%が各自治体で幅広く（0～28.5%）分布しておりdynamic rangeも幅広く、結核医療の質指標とする可能性が示された。

また接触者検診などにおいてQFT検査の質が大きな問題になっていることから、QFT検査の正常変動許容範囲を調査する研究を計画した。

A. 研究目的

I. 低蔓延に移行しつつある日本の結核疫学状況にてらして、近年結核医療の質について議論されることが少なくない。にもかかわらず「医療の質」がどのように測定し得るのか、またそもそも結核医療の質に関して本当に地域差（地域結核対策間での差異）が存在しているのかどうかは明らかになってはいない。本研究の大目標は医療の質指標を作成することであるが、その準備段階として、結核医療の質に地域差（地域結核対策間での差異）が存在しているのかどうかを調査し、同時に将来的に可能な医療の質指標案を提案するものである。

II. また接触者検診などにおいてQFT検査の質が大きな問題になっていることから、QFT検査の正常変動許容範囲を調査する研究を計画した。

B. 研究方法

I. 結核医療の質に関する諸文献は、治療結果に関する指標を除くと、薬剤投与量は治療開始時の治療方式の妥当性などしか挙げておらず、おそらく日本においてもっとも「結核医療の質」を左右する因子の一つと考えられる副作用への対処方針の妥当性などに関する指標は存在しない。またこれらに関する指標の作成を試みたとしても「何が標準なのか」について合意が存在していないことが多く不可能に近い。結果的に、現実的な医療の質の指標としてはやはり「治療結果」を現実的かつ包括的な指標として活用せざるを得ないものと思われる。しかし、現在の日本のコホート分析には数々の欠点が指摘されており、判定不能や12ヶ月超治療などがあまにも多いこともあり、実際には医療の質の指標としては活用不可能である。

本研究では現在のコホート分析結果の代替として、試みとして2009年に登録された（登録転症除外者を除く）すべての結核患者（LTBI治療対象者を含む）について、結核サーベイランスデータを用い2010年年報集計時に「患者本人」がどのような治療結果になっているか（したがって治療単位の治療結果ではなく患者単位の治療結果）を推定し、これを用いて各自治体毎に治療結果（医療の質）に差異があるかどうかを推測することを基本方針とする。

実際の方法としては、2009年に登録された（登録転症除外者を除く）すべての結核患者（LTBI治療対象者を含む）を対象とし、結核サーベイランスの2010年年報集計時データを用いる。具体的には；

①治療結果判断の最終カテゴリー各コード（以下簡易コード）を以下のように設定する；

状況0 治療前死亡
 状況1 治療前転出
 状況2 治療前脱落
 状況3 治療中死亡
 状況4 治療中転出
 状況5 LTBIの場合『治療中活動性結核発病』/その他の場合『不明』
 状況6 治療中断/断念
 状況7 治療中
 状況8 治療完了
 (状況9) 暫定的な未分類/最終的には状況0~8に再配分

上記状況中、医療の質指標として期待されるのは状況6および/または状況7の割合である。このため、できるだけ治療中断/断念の判断基準は厳しくしoverestimationを可能なかぎり避けるような判断基準を設定するものとする。このため医療基準にある治療期間からの不足日数が14日以内であるものについては、場合によって治療完了と見なす場合も想定し、これらの判断を取り入れた年報集計時患者状況判断カテゴリーを「2週間治療期間不足容認簡易コード」とした。

②治療開始終了時期入力の有無・治療終了の種類・治療期間・登録削除理由などのデータから各登録患者をいくつかのカテゴリーに1次分類コード（以下1次詳細コード）する。1

次分類はかならず上記簡易コード（年報集計時患者状況）を最初に付した形で形成し、最初の数字が年報集計時患者状況を表すものとする。また詳細コード中に2番目の数字がある場合には、2週間治療期間不足容認簡易コードではその番号の状況に変更することを示し、ない場合には2週間治療期間不足容認簡易コードでも状況に変更がないことを示す。

③さらに1次分類毎に治療状況を分析し、必要のあるものについては修正した分類（以下修正詳細コード）をあて、推定される年報集計時患者状況を変更する。

④1次詳細コードは以下の80コードである；

1. 治療開始時期入力なし(4コード)
 - 1.1. 治療開始なし登録削除済み

登録削除理由結核ないし結核外死亡⇒状況0	
登録削除理由転出	⇒状況1
上記以外	⇒状況2A
 - 1.2. 治療開始なし登録中 ⇒状況2B
2. 治療開始時期入力あり/治療終了時期入力なし(6コード)
 - 2.1 治療終了なし登録削除済み

登録削除理由結核結核外死亡	⇒状況3A
登録削除理由転出	⇒状況4A
登録削除理由登録中再登録	⇒状況5A
登録削除理由観察不要+その他	⇒状況6A
 - 2.2. 治療終了なし登録中

年末時治療状況で治療なし	⇒状況6B
年末時治療状況で上記以外	⇒状況7
3. 治療開始時期入力あり/治療終了時期入力あり/治療終了理由完遂
 - 3.1. 治療完遂登録削除済み
 - 3.1.1 登録削除理由「観察不要+その他の理由」(12コード)
 - 3.1.1.1 総合患者分類コードでLTBI以外かつ治療内容コードでHRZを含む(1と2)場合

治療期間≤166日⇒状況6CZ	
167日≤治療期間≤179日⇒状況6D8Z	
180日≤治療期間	⇒状況8AZ
 - 3.1.1.2. 総合患者分類コードでLTBI以外かつ治療内容コード