

F. 健康危惧情報

多剤耐性菌を含む結核菌の取扱に関してバイオハザード上の危険があるが、GMT を基礎とした適切な実験・検査施設 (BSL3) を用いて研究を実施しており、危険は最小限と考えられる。

G. 研究発表 学会発表

1. 御手洗聡, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広. 結核菌薬剤感受性検査外部精度評価の方法と効果: 2004~2009 年での結果から. 第 86 回日本結核病学会総会 東京 2011 年 6 月 2-3 日
2. 御手洗聡, 玉井清子, 柳沢英二, 霜島正浩, 渋谷俊介, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広. 衛生検査所に集積された薬剤感受性データによる結核菌耐性調査. 第 86 回日本結核病学会総会 東京 2011 年 6 月 2-3 日
3. 御手洗聡. MGIT 960 PZA AST キットによる感受性試験の精度 第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集 p281. 東京 2012 年 10 月 10-12 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

I. 参考文献

- 1) Warren et al. 2004. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. *Am J Respir Crit Care Med.* 169:610-614.
- 2) Wada et al. 2009. Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis. *FEMS Microbiol Lett.* 291:35-43.
- 3) Srevastan S, et al. Mutations Associated with Pyrazinamide Resistance in *pncA* of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Organisms. *Antimicrob Agent Chemother* 1997; 41: 636-640.
- 4) Maeda et al. 2008. 国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型 (VNTR) 分析シ

ステム. *結核.* 83:673-678.

- 5) Maeda et al. 2009. 結核菌の反復配列多型 (VNTR) 標準分析法の確立と型別情報データベースの構築. *結核.* 84:784-786.
- 6) Iwamoto et al. 2009. 結核菌北京型ファミリーの集団遺伝学的解析から推察される日本国内定着型遺伝系統群の存在と遺伝系統別薬剤耐性化傾向の違い. *結核.* 84:755-759.
- 7) Hanekom et al. 2007. A recently evolved sublineage of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain family is associated with an increased ability to spread and cause disease. *J Clin Microbiol.* 45:1483-1490.
- 8) Chedore P, et al. Potential for Erroneous Results Indicating Resistance When Using the Bactec MGIT 960 System for Testing Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to Pyrazinamide. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 300-301.

<研究協力者>

<地域結核病原体サーベイランス>

金谷潤一, 磯部順子, 佐多徹太郎
富山県衛生研究所

<広域薬剤耐性調査>

玉井清子, 柳沢英二
株式会社ミロクメディカルラボラトリー
霜島正浩
株式会社ビー・エム・エル

<結核菌薬剤感受性試験精度評価>

青野昭男, 近松絹代, 山田博之
結核予防会結核研究所抗酸菌部細菌科

表1 JATA (12)及びJATA (15)-VNTR における型別能

方法	VNTR パターンの数	クラスター数	クラスター 形成率 (%)	1つのクラスターに 含まれた最大の菌株数
JATA (12)- VNTR	40	5	22.7	2
JATA (15)- VNTR	39	4	18.2	2

表2 疫学的に関連のある4事例のJATA (15)-VNTR

事例 No.	菌株 No.	JATA-VNTR ローカス														
		0424	0960	1955	2074	2163b	2372	2996	3155	3192	3336	4052	4156	1982	2163a	ETR-A
1	71	4	1	3	2	7	5	7	4	5	7	7	5	10	9	4
	72	4	1	3	2	7	5	7	4	5	7	7	5	10	9	4
2	73	4	3	3	3	8	3	7	4	5	7	8	5	11	8	3
	74	2	5	2	4	5	3	5	3	3	8	5	4	2	10	3
3	80	2	2	2	4	3	2	5	4	3	3	7	3	5	24	3
	81	2	2	2	4	3	2	5	4	3	3	7	3	5	24	3
4	97	2	3	1	3	4	2	5	4	3	10	3	1	5	2	3
	100	2	3	1	3	4	2	5	4	3	10	3	1	5	2	3

表3 疫学的に関連はないがJATA (12)及びJATA (15)-VNTR が一致した事例

事例 No.	菌株 No.	JATA-VNTR ローカス														
		0424	0960	1955	2074	2163b	2372	2996	3155	3192	3336	4052	4156	1982	2163a	ETR-A
5	83	4	3	4	3	6	3	7	4	5	7	8	3	8	6	23
	93	4	3	4	3	6	3	7	4	5	7	8	3	8	8	4
6	91	3	3	3	3	4	3	7	2	5	10	9	4	16	28	3
	98	3	3	3	3	4	3	7	2	5	10	9	4	16	28	3

表4 北京型株及び非北京型株と臨床情報

		40歳未満	東京での居住歴有
北京型	n = 30 (68.2%)		
祖先型	n = 25 (83.3%)	n = 3	n = 1
新興型	n = 5 (16.7%)	n = 2	n = 3
非北京型	n = 14 (31.8%)	n = 2	n = 2
	n = 44 (100%)	n = 7	n = 6

図1 検査センターデータによる全国の結核菌薬剤耐性 (n=1,651 未治療・既治療混合：2012年)

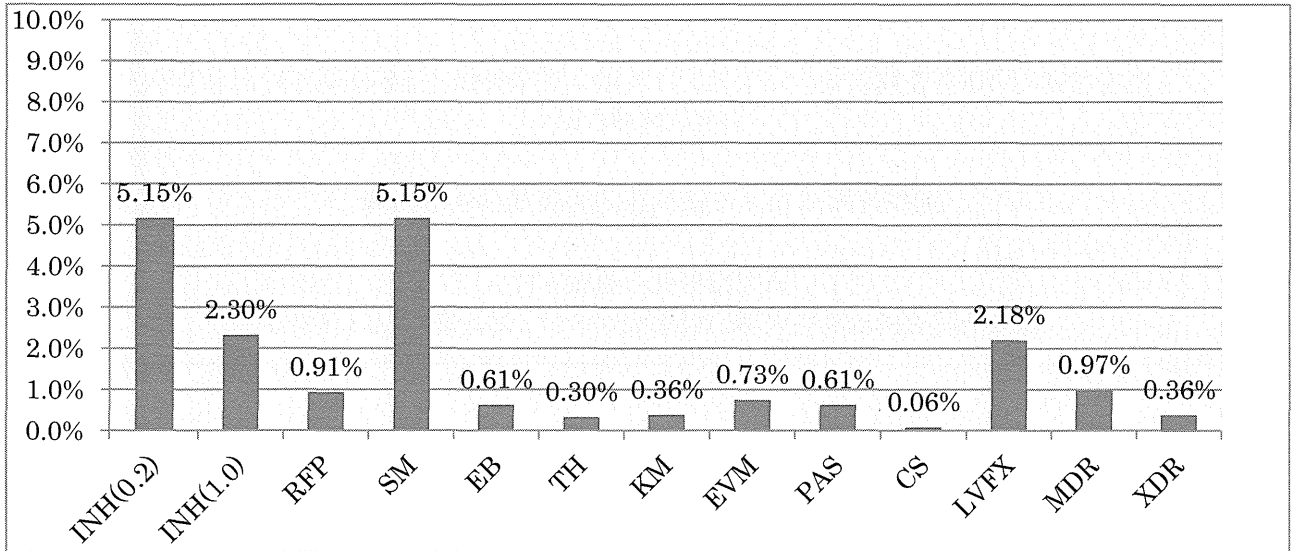


図2 検査センターデータによる全国の結核菌薬剤耐性 (未治療・既治療混合：2009-2012年)

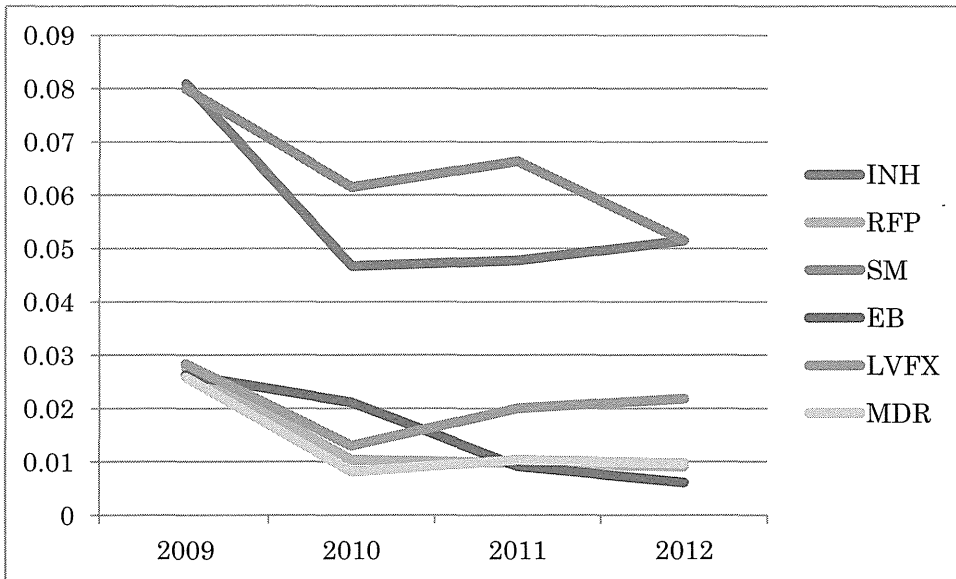
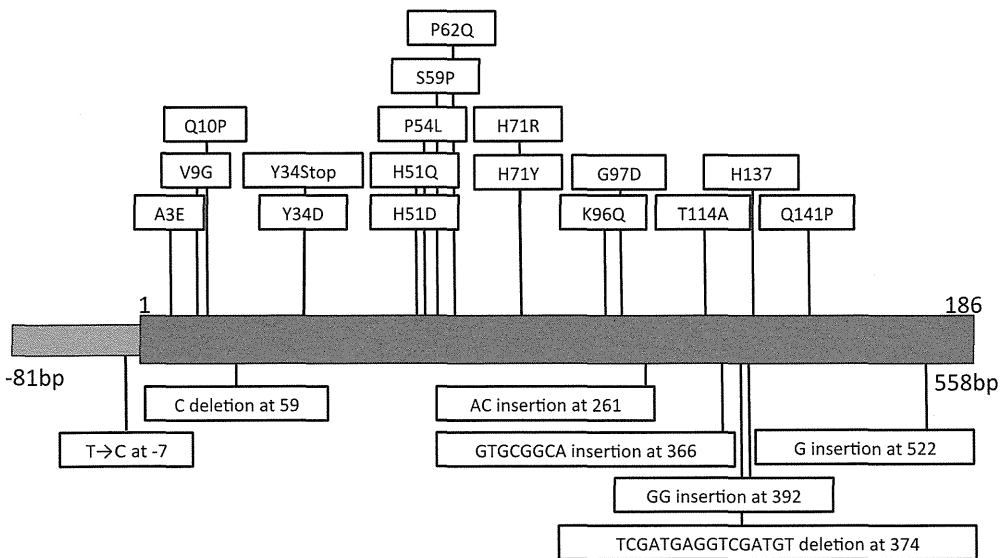


図3 PZA 耐性菌での *pncA* 遺伝子上の変異分布



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

医療現場における結核発病の実態解明と対策

研究分担者 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

研究要旨

1. 調査票「医療現場における職員結核発病の実態解明と対策」（2007年～2011年）を作成し、IRBの承認を得た後、国立病院機構結核患者入院施設 52 施設を含む 260 施設の全国結核診療施設に調査票を送付した。コントロールとして結核診療施設でない病院（国立病院機構 92 施設）に同じ調査票を送付した。
2. 具体的には過去 5 年間の職員結核発症についての調査
 - 1.結核病床数 2.個室病床数 3.陰圧モデル病床数 4.職種 5.診断方法 6.QFT 診断 7.ツ反
 - 8.PCR 診断 9.結核菌培養陽性 10.液体培地か固形培地か 11.病型分類 12.肺結核・肺外結核 13.薬剤感受性検査 14.MDR の有無 15.結核ハイリスク要因の有無について調査した。
また、
 - ・医療施設内結核感染予防の体制整備：委員会の設置
 - ・健康管理：①健康診断：QFT 検査・胸部エックス線検査
②事後措置：潜在性結核感染の治療・BCG 接種の有無
 - ・環境上の感染防止
 - ・個人の感染防止：安全マスク（N-95）の着用・予防衣の着用
 - ・職員の衛生教育
 - ・結核患者発生時の対応について調査した。
3. 結核診療施設への調査票。回答 260 施設中 128 施設（49.2%）
 1. 病院職員の結核発病 74 例。（2007年から2011年の間の職員結核発症）（QFT 陽性のみの潜在性結核は除外した）
 2. 20～30 才台に多し。
 3. 職種では看護師が多く 54 例（73.0%）。ついで医師。
 4. MDR は 1 例。
 5. ハイリスク要因として抗リウマチ薬。
 6. 結核病床数 1～9 の施設に医師の結核発病多し。
 7. 結核病床数が多い（100 以上）の施設では、看護師の結核発病多し。
 8. 検査室の空調設備や、殺菌灯の有無と職員結核発病との相関は認められなかった。
4. 調査票（結核診療施設ではない）92 施設中回答 46 施設（50%）
 1. 職員結核発症施設 4 施設（4/46=8.7%）。一方、結核診療施設 33 施設（33/128=26%）と結核診療施設でない方が職員結核発症施設率低い
 2. 病院職員結核発病例は合計 8 例
8/46 施設=0.17
一方、結核診療施設 74/128=0.58 と結核診療施設でない方が職員結核発症率低い。
 3. 職種では看護師 6 例（75%）、医師 1 例
 4. MDR-TB はなし。
 5. QFT 診断で 88% 発見

A. 研究目的

国立病院機構のネットワークを利用し、病院職員における結核発病の実態を解明する。また、国立病院機構以外の全国結核診療施設に調査票を送付し、結核発病の実態を把握する。これを踏まえて有効な対策指針を提示する。医療現場における結核発病の実態解明と対策を目的とした

(倫理面への配慮)

国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの IRB (臨床試験審査委員会) で「医療現場における職員結核発病の実態解明と対策」調査票の倫理審査を行い、承認された後に全国結核診療施設及び結核診療施設でない病院 (国立病院機構 92 施設) に送付した。

B. 研究方法

1. 調査票「医療現場における職員結核発病の実態解明と対策」を作成し、IRB の承認を得た後、国立病院機構結核患者入院施設 52 施設を含む 260 施設の全国結核診療施設に調査票を送付した。(表 1、2)
コントロールとして結核診療施設でない病院 (国立病院機構 92 施設) に同じ調査票を送付した。

2. 具体的には過去 5 年間の職員結核発症についての調査
 - 1.結核病床数 2.個室病床数 3.陰圧モデル病床数 4.職種 5.診断方法 6.QFT 診断 7.ツ反 8.PCR 診断 9.結核菌培養陽性 10.液体培地か固形培地か 11.病型分類 12.肺結核・肺外結核 13.薬剤感受性検査 14.MDR の有無 15.結核ハイリスク要因の有無 について調査した。(表 1)

また、

- ・医療施設内結核感染予防の体制整備：委員会の設置
 - ・健康管理：①健康診断：QFT 検査・胸部エックス線検査
②事後措置：潜在性結核感染の治療・BCG 接種の有無
 - ・環境上の感染防止
 - ・個人の感染防止：安全マスク (N-95) の着用・予防衣の着用
 - ・職員の衛生教育
 - ・結核患者発生時の対応
- について調査中。(表 2)

表 1

[B] 事例についてお答えください。(当てはまるものに○をつけて下さい。)

1. 職種	2. 診断方法 (複数回答)	3. 結核菌培養	4. 使用培地	5. 病型分類	6. 肺・肺外	7. 感受性検査	実施の場合、薬剤耐性の種類 (複数回答)	9. 多剤耐性	10. ハイリスク要因	有の場合、具体的なハイリスク名 (複数回答)	
1 ①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ②r ③l ①0 ②I ③II ④III ⑤IV	①1 ②2 ③3	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	①有 ②無 ③不明	①有 ②無 ③不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()
2 ①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ②r ③l ①0 ②I ③II ④III ⑤IV	①1 ②2 ③3	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	①有 ②無 ③不明	①有 ②無 ③不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()
3 ①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ②r ③l ①0 ②I ③II ④III ⑤IV	①1 ②2 ③3	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	①有 ②無 ③不明	①有 ②無 ③不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()
4 ①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ②r ③l ①0 ②I ③II ④III ⑤IV	①1 ②2 ③3	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	①有 ②無 ③不明	①有 ②無 ③不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()
5 ①医師 ②看護師 ③検査技師 ④薬剤師 ⑤事務職 ⑥病理解剖従事者 ⑦リハビリ ⑧その他	①QFT ②ツ反 ③胸部X線 ④PCR診断 ⑤結核菌培養 ⑥血清中抗体	①陽性 ②陰性 ③不明 ④未実施	①液体 ②固形	①b ②r ③l ①0 ②I ③II ④III ⑤IV	①1 ②2 ③3	①肺結核 ②肺外結核	①実施 ②未実施	①INH ②RFP ③PZA ④SM ⑤EB ⑥LVFX ⑦CS ⑧KM ⑨TH ⑩その他 ()	①有 ②無 ③不明	①有 ②無 ③不明	①HIV/AIDS ②糖尿病 ③珪肺 ④免疫抑制剤 ⑤抗癌剤 ⑥抗リウマチ薬 ⑦腎疾患 ⑧胃切除 ⑨その他 ()

表 2

「医療現場における職員結核発病の実態解明と対策」	
	施設名 ()
[A]	
1. 職員の総数	(人)
2. 結核病床数	(床)
3. 個室病床数 (結核病床の中の)	(床)
4. 陰圧モデル病床数 (結核病床の中の)	(床)
5. 医療施設内結核感染予防の体制整備について 委員会の設置の有無	(有・無)
6. 健康管理について	
①健康診断：	
QFT 検査の有無	(有・無)
胸部エックス線検査の有無	(有・無)
②事後措置：	
潜在性結核感染の治療の有無	(有・無)
BCG 接種の有無	(有・無)
7. 環境上の感染防止 (作業環境管理) について	
細菌検査室の空調設備の整備・安全キャビネットの設置の有無	(有・無)
殺菌灯 (紫外線灯) の使用の有無	(有・無)
8. 細菌検査室の個人の感染防止 (作業管理) について	
安全マスク (N-95) の着用の有無	(有・無)
予防衣の着用の有無	(有・無)
9. 職員の衛生教育	

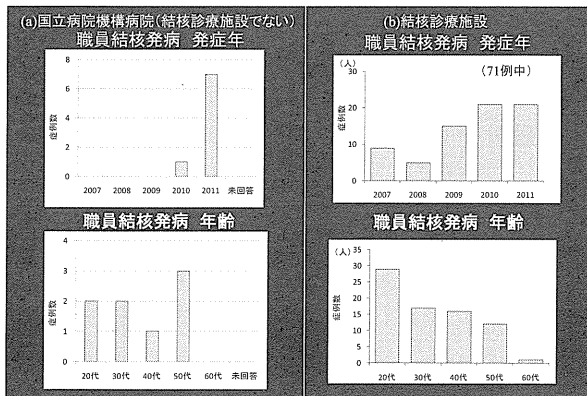
10. 結核患者発生時の対応	

11. 過去 5 年間の結核院内感染の有無	(有・無)
(有の施設は裏面の質問にお答えください。)	

C. 研究結果

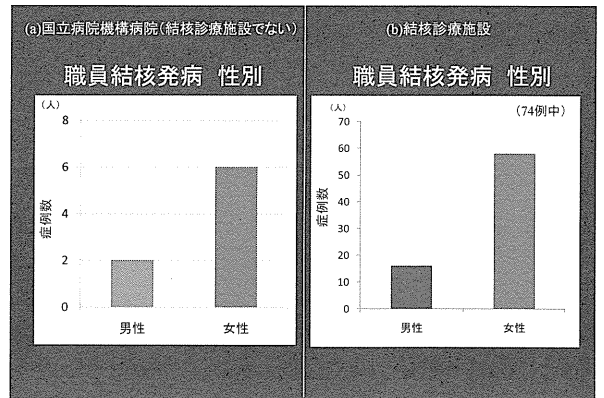
- 国立病院機構結核患者入院施設 52 施設を含む 260 施設の全国結核診療施設に調査票を送付した。平成 23 年度の調査票送付において回答は 120 施設(回答率 120/260=46.2%)であったので、再度平成 24 年度に未回答の結核診療施設に送付した。最終的に合計 128 施設(回答率 128/260=49.2%)の回答を得た。
一方、コントロールとして結核診療施設でない病院(国立病院機構 92 施設)に同じ調査票を送付した。回答は 92 施設中 46 施設(回答率 50%)であった。
- 2007 年から 2011 年の 5 年間にわたる調査で病院職員の結核発病は、全国結核診療施設で 74 例であった(図 1b)。一方、結核診療施設でない施設(病院)では合計 8 例であった。
すなわち 8/46 施設=0.17(一施設当たり)であった。一方、結核診療施設は 74/128 施設=0.58(一施設当たり)と結核診療施設の方が職員結核発症率が高いことを明らかにした。

図 1



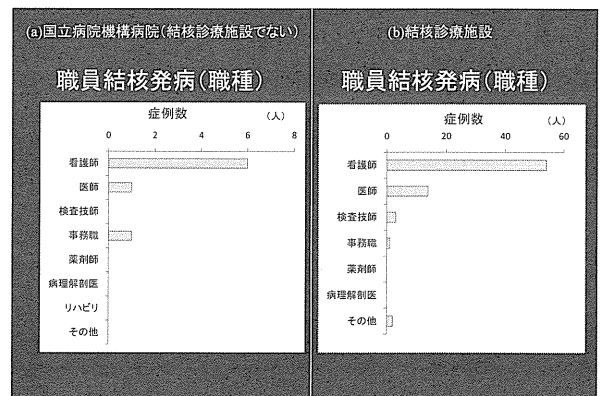
- 結核診療施設における職員結核発病者の年齢は 20 才台と 30 才台に多く認められた(図 1)。
- 性別では女性に多く認められた。(図 2)これは、職業によるものと考えられる。

図 2



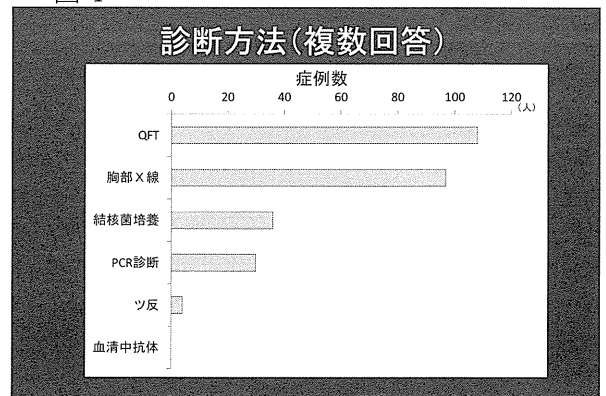
- 職種では看護師が多く、54 例(73.0%)を占めた(結核診療施設で)。次いで医師であった(図 3)。一方、結核診療施設でない病院でも、職種では看護師 6 例(6/8=75%)と高い頻度であった。医師は 1 例であった。これらのことより看護師は職員の結核発病のハイリスクの職種であることが示唆された。

図 3



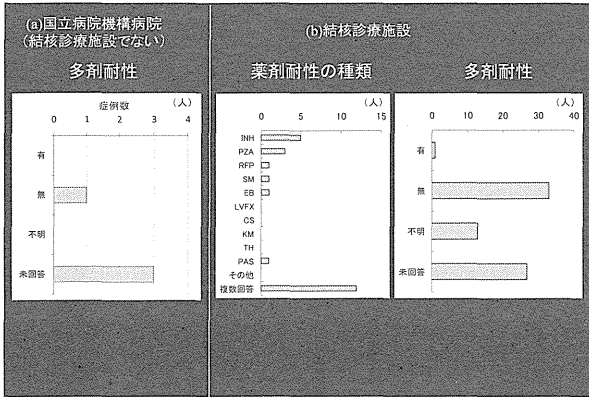
- 診断は QFT が多く、次いで胸部 X 線、PCR 診断であった(図 4)。

図 4



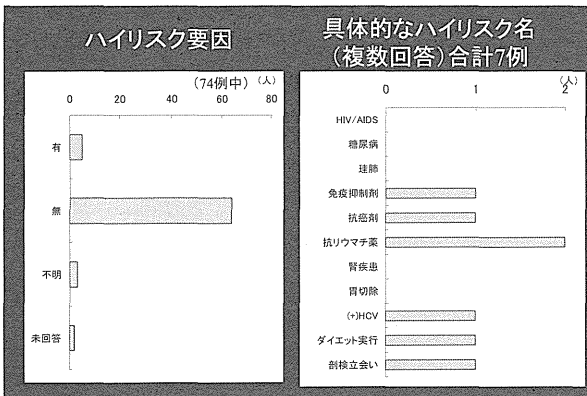
7. 多剤耐性結核は結核診療施設で 1 例認められた (図 5)。

図 5



8. ハイリスク要因として、結核診療施設では免疫抑制剤、抗リウマチ薬、抗癌剤等であった。(図 6)

図 6



9. また、過去 5 年間の結核院内感染についての調査とともに、医療施設内結核感染予防の体制整備についても調査した。その結果、
 (1) 結核病床を有する施設の職員の結核発症は 29 施設であった (図 7)。対象となった全国結核診療施設の職員総数は 200~499 人の病院が多く、結核病床数は 20~49 床の病院が多く (図 8)、個室病床数は 1~9 の病院が大多数であった (図 9)。一方、陰圧モデル病床数は 0 床の病院が多くを占めた (図 9)。

図 7

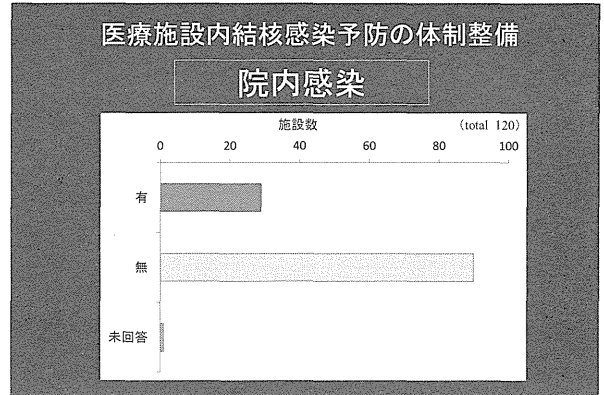


図 8

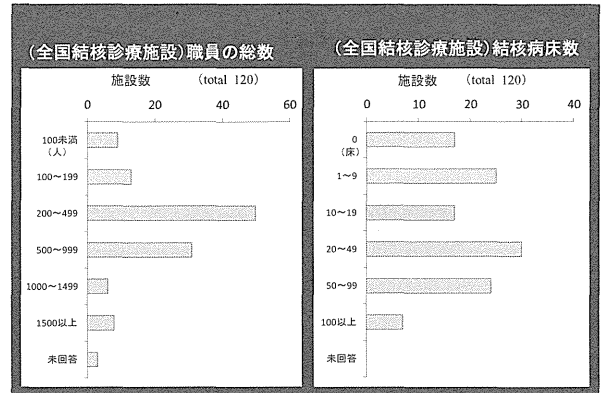
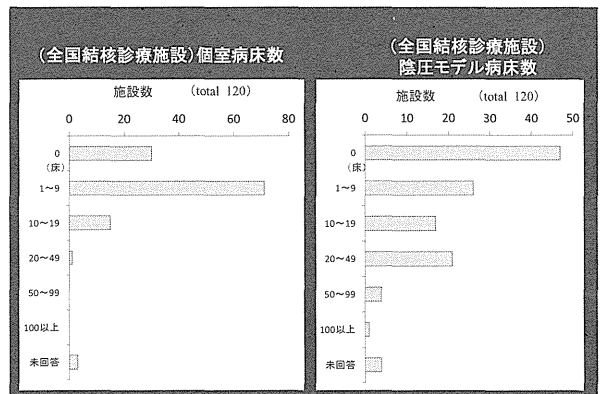


図 9



(2) 結核病床数が多い施設では職員結核発症が多いか? (表 3)

結核病床数が 100 以上の施設では職員結核発症数が 1.14 (一施設当たりの職員結核発症例数) と高いことが明らかとなった。さらに、結核病床数が 1~9 の施設では 1.12 (一施設当たりの職員結核発症例数) と高いことが示された。

表 3

(結核診療施設)

結核病床数が多い施設では職員結核発病が多いか？

結核病床数	院内感染例数	施設数	一施設あたりの感染例数
0	1 例	16	0.06
1~9	29 例	26	1.12
10~19	3 例	18	0.17
20~49	19 例	33	0.58
50~99	14 例	28	0.50
100以上	8 例	7	1.14

- (3) 結核病床数が多い施設では医師の職員結核発病が多いか？ (表 4)
 結核病床数が 1~9 の施設では 0.42 (一施設当たりの職員 (医師) 結核発症例数) と高いことが明らかとなった。

表 4

(結核診療施設)

結核病床数が多い施設では医師の職員結核発病が多いか？

結核病床数	医師感染例数	施設数	一施設あたりの医師感染例数
0	1 例	16	0.06
1~9	11 例	26	0.42
10~19	0 例	18	0.00
20~49	1 例	33	0.03
50~99	1 例	28	0.04
100以上	0 例	7	0.00

- (4) 結核病床数が多い施設では看護師の職員結核発病が多いか？ (表 5)
 結核病床数が 100 以上の施設では職員 (看護師) 結核発病数が 0.86 (一施設当たりの職員 (看護師) 結核発症例数) と高いことが示された。

表 5

(結核診療施設)

結核病床数が多い施設では看護師の職員結核発病が多いか？

結核病床数	看護師感染例数	施設数	一施設あたりの看護師感染例数
0	0 例	16	0.00
1~9	16 例	26	0.62
10~19	3 例	18	0.17
20~49	16 例	33	0.48
50~99	13 例	28	0.46
100以上	6 例	7	0.86

- (5) 陰圧モデル病床数がある施設では医師の職員結核発病が少ないか？ (表 6)
 陰圧モデル病床数が 0 の施設では職員 (医師) 結核発病数が 0.22 (一施設当たりの職員 (医師) 結核発症例数) と高いことが明らかとなった。

表 6

(結核診療施設)

陰圧モデル病床数がある施設では医師の職員結核発病が少ないか？

陰圧モデル病床数	医師感染例数	施設数	一施設あたりの医師感染例数
0	11 例	49	0.22
1~9	2 例	26	0.08
10~19	0 例	18	0.00
20~49	1 例	24	0.04
50~99	0 例	5	0.00
100以上	0 例	1	0.00

- (6) 医療施設内 (結核) 感染予防委員会の設置により職員結核発病が少ないか？ (表 7)
 感染予防委員会の設置の有り、無しと職員結核発病の関連は認められなかった。

表 7

(結核診療施設)

医療施設内(結核)感染予防委員会の設置により
職員結核発病が少ないか？

委員会設置	職員結核 感染例数	施設数	一施設当たり の感染例数
有の施設	59 例	101	0.58
無の施設	14 例	24	0.58

(7) QFT 検査を行っている施設は職員結核発病が少ないか？(表 8)

QFT 検査有の施設の方が一施設当たりの職員結核発病が数的に多く、QFT 検査により職員結核が減少するとの結果は認められなかった。

表 8

(結核診療施設)

QFT検査を行っている施設は
職員結核発病が少ないか？

QFT検査	職員結核感染 例数	施設数	一施設当たり の感染例数
有の施設	47 例	66	0.71
無の施設	27 例	62	0.44

(8) 検査室の空調設備がある施設は職員結核発病が少ないか？(表 9)

一施設当たりの職員結核発病数においては空調設備の有、無しとの相関は認められなかった。

表 9

(結核診療施設)

検査室の空調設備がある施設は
職員結核発病が少ないか？

空調設備	職員結核感染 例数	施設数	一施設当たり の感染例数
有の施設	62 例	103	0.60
無の施設	11 例	22	0.50

(9) 検査室の殺菌灯を使用している施設は職員結核発病が少ないか？(表 10)
殺菌灯を使用している施設の方が、無しの施設より結核発病が少ないということは全く認められなかった。

表 10

(結核診療施設)

検査室の殺菌灯を使用している施設は
職員結核発病が少ないか？

殺菌灯使用	職員結核感染 例数	施設数	一施設当たり の感染例数
有の施設	66 例	83	0.80
無の施設	8 例	39	0.21

(10) 細菌検査室での N-95 マスク着用施設と着用していない施設での職員結核発病の差異は認められなかった。(表 11)

表 11

(結核診療施設)

細菌検査室でのN-95マスク着用施設と
着用していない施設での職員結核発病の差異

N-95マスク 着用	職員結核感染 例数	施設数	一施設当たり の感染例数
有の施設	59 例	96	0.61
無の施設	14 例	27	0.52

(11) 検査室での予防衣を着用している施設と着用していない施設での職員結核発病の差異は認められなかった。(表 12)

表 12

(結核診療施設)

検査室の予防衣を着用している施設は
職員結核発病が少ないか？

予防衣着用	職員結核感染 例数	施設数	一施設当たり の感染例数
有の施設	44 例	73	0.60
無の施設	27 例	51	0.53

D. 考察

1. コントロール病院として、結核病棟のない国立病院機構の病院（144 施設のうち約 92 施設）に対して調査票を送付し、解析した。大変興味深い結果が得られた。結核診療施設の方が結核を診療していない施設より明らかに職員の結核発症者が多いことが明らかとなった。結核診療施設における職員の結核予防対策が重要である。
2. N-95 マスク着用と職員結核発病が関係するか重要な解析項目である。今回は細菌検査室での調査を行ったが、結核病棟とそうでない病棟の N-95 マスクの着用と職員結核発病の頻度を解析することが必要である。また N-95 マスク着用時のフィットネスと職員結核発病がどの程度関与するか解析も、N-95 フィットネス講習会を開催する上でも大切である。
3. 職員の結核発病に女性の比率が高いのは、看護師に職員の結核発病が多く認められることより類推できる。
4. 職員結核発病（職種）に病理解剖医が 0 人であった。当院や近隣の病院の病理解剖医は QFT が強陽性のことが多く、発症には至らなくとも知らないうちに感染し、治癒していることも考えられる。より詳細な情報が必要かもしれない。
5. 結核患者（職員）の診断の遅れや見過ごしについての調査も必要である。
6. 職員結核患者の①QFT がいつから陽性になったか。②結核菌の VNTR 解析ができれば興味深い。
7. 職員結核発病者の陰圧個室隔離についての調査も重要。
8. 病院内での職員結核発病を NHO の本部が把握しているか調べたい。また、病院の幹部がどのように把握して報告しているか調べたい。
9. 職員結核発病者数の全職員における割合を比較することも必要かもしれない。
10. 病院内職員で 20 才台、30 才台で QFT 陽性者は結核予防投薬が必要か否か、その QFT 値をどこでカットするか等の議論が院内感

染を制御する上に、将来的に重要となるかもしれない。

11. 行政施策への貢献の可能性
 - (1) 調査票をもとに解析した病院内職員の結核感染や患者への感染につながらない対策をたて、厚生行政に貢献。
 - (2) 結核ハイリスク要因を持つ職員に対し、診断法、予防投薬の対策の行政施策。
12. 平成 24～25 年度の課題
 - (1) 職員の結核患者の結核菌分子遺伝学的解析。
 - (2) 職員の結核患者の宿主要因を解析。キラー T、Granulysin、ヘルパー T 機能の解析。
 - (3) 予防投薬の適用と解析。
 - (4) 新しい結核感染診断法 Elispot Assay と QFT の比較。
 - (5) 病棟毎の N-95 マスク着用の有無による職員結核発病率の比較

E. 結論

1. 調査票「医療現場における職員結核発病の実態解明と対策」（2007 年～2011 年）を作成し、IRB の承認を得た後、国立病院機構結核患者入院施設 52 施設を含む 260 施設の全国結核診療施設に送付した。コントロールとして結核診療施設でない病院（国立病院機構 92 施設）に同じ調査票を送付した。
2. 具体的には
 - 1.結核病床数 2.個室病床数 3.陰圧モデル病床数 4.職種 5.診断方法 6.QFT 診断 7.ツ反 8.PCR 診断 9.結核菌培養陽性 10.液体培地か固形培地か 11.病型分類 12.肺結核・肺外結核 13.薬剤感受性検査 14.MDR の有無 15.結核ハイリスク要因の有無について調査した。また、過去 5 年間の結核院内感染についての調査とともに、
 - ・医療施設内結核感染予防の体制整備：委員会の設置
 - ・健康管理：①健康診断：QFT 検査・胸部エックス線検査
 - ②事後措置：潜在性結核感染の治療・BCG 接種の有無
 - ・環境上の感染防止
 - ・個人の感染防止：安全マスク（N-95）の着用・予防衣の着用

- ・職員の衛生教育
 - ・結核患者発生時の対応
- について調査した。

3. 結核診療施設への調査票。回答 260 施設中 128 施設 (49.2%)
 1. 病院職員の結核発病 74 例。(2007 年から 2011 年の間の職員結核発症) (QFT 陽性のみの潜在性結核は除外した)
 2. 20~30 才台に多し。
 3. 職種では看護師が多く 54 例 (73.0%)。ついで医師。
 4. MDR は 1 例。
 5. ハイリスク要因として抗リウマチ薬。
 6. 結核病床数 1~9 の施設に医師の結核発病多し。
 7. 結核病床数が多い (100 以上) の施設では、看護師の結核発病多し。
 8. 検査室の空調設備や、殺菌灯の有無と職員結核発病との相関は認められなかった。
4. 調査票 (結核診療施設ではない) 92 施設中回答 46 施設 (50%)
 1. 職員結核発症施設 4 施設 (4/46=8.7%)。一方、結核診療施設 33 施設 (33/128=26%) と結核診療施設でない方が職員結核発症施設率低い
 2. 病院職員結核発病例は合計 8 例
8/46 施設=0.17
一方、結核診療施設 74/128=0.58 と結核診療施設でない方が職員結核発症率低い。
 3. 職種では看護師 6 例 (75%)、医師 1 例
 4. MDR-TB はなし。
 5. QFT 診断で 88% 発見

国結核診療施設及び結核診療をしていない診療施設における結核発病の実態解析調査」(結核病学会2013年3月千葉)

4. 橋元里実、喜多洋子、西松志保、仲谷均、西田泰子、林清二、鈴木克洋、露口一成、岡田全司「国立病院機構及び全国結核診療施設における結核発病の実態解析調査」(呼吸器学会2013年5月東京)

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)
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

なし

(2) 学会発表

1. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、鈴木克洋、露口一成「医療現場における結核発病の実態解析調査」(結核病学会総2012年5月広島)
2. 喜多洋子、西松志保、金丸典子、橋元里実、仲谷均、高見泰子、林清二、鈴木克洋、露口一成、岡田全司「国立病院機構及び全国結核診療施設における結核発病の実態解析調査」(国病学会2012年11月)
3. 橋元里実、喜多洋子、林清二、鈴木克洋、露口一成、岡田全司「国立病院機構における全

結核低蔓延下の感染動向と積極的疫学調査手法に関する研究

研究分担者 阿彦 忠之 山形県衛生研究所長

研究要旨 低蔓延下での結核感染・発病の背景因子の特徴を明らかにすること、及び感染源・感染経路の究明に役立つ効果的な調査手法の提案を目的として、国内低蔓延地域（山形県）の菌陽性肺結核患者を対象に、実地疫学調査と網羅的な結核菌分子疫学調査を組み合わせた詳細な分析を実施した。低蔓延下では、高齢者及び結核発病の危険因子を有する者へ結核の偏在化が顕著であった。2009～2011年新登録患者由来の結核菌184株についてVNTR分析（24領域）を実施した結果、49株（26.6%）が17クラスタを形成した。各クラスタ内の患者間の関連性を分析した結果、実地疫学調査のみでは見逃されていた感染経路が、VNTR分析により察知できた事例が複数あった。また、高齢者でも最近の感染による結核発病が少なくないことが示唆されたほか、未知の感染伝播の発見や新たな感染リスク集団の探知に役立つなど、分子疫学調査の高い有用性が確認された。

A. 研究目的

わが国の2011年の結核罹患率（人口10万対）は17.7まで低下し、わが国は今、結核低蔓延国（罹患率<10）への移行期にある。既に低蔓延国の水準に達した（または近付いた）地域も年々増えているが、低蔓延下での結核の発病要因や感染源・感染経路等に関する研究成果は乏しく、依然として不明な点が多い。

たとえば、国内低蔓延地域の山形県における2005～08年（4年間）の菌陽性肺結核新登録患者を対象とした調査結果によれば¹⁾、40歳未満の若年患者の3分の1は、保健所による実地疫学調査のみでは、感染源・感染経路が不明であった。また、高齢者結核の大部分は内因性再燃による発病といわれてきたが、低蔓延下での実態は不明であった。

そこで本研究では、低蔓延下における結核感染・発病の背景因子に関する特徴を明らかにすること、及び低蔓延下での感染源・感染経路の究明に役立つ効果的な疫学調査手法の提案を目的として、国内で先行して低蔓延状態となった地域（山形県）において多角的な調査を実施した。

B. 研究方法

1. 結核感染・発病の背景因子に関する調査
山形県（2011年罹患率＝11.3）における2009年から2011年までの3年間の菌陽性肺結核新登録患者全員を対象として調査した。ここで「菌陽性肺結核」とは、次のア、イの両方を満たす場合とした。
ア. 診断名が「肺結核」の者。この場合、肺結核と肺外結核の合併例も含めた。
イ. 患者の喀痰、胃液、気管支洗浄液、その他の検体の検査によって結核菌陽性であることが確認された者。

調査項目は、結核患者の感染・発病の背景因子（結核発病の危険因子の有無、最近の感染歴、感染経路等の情報を含む）、及び発見方法（結核と診断されるまでの経緯）などである。調査は、県内4保健所の全面的な協力を得て実施した。

本研究では患者情報を取り扱うことから、山形県個人情報保護条例に基づく利用制限の適用除外規定に該当し、かつ、「疫学研究に関する倫理指針」の対象外となる方法で実施する必要があると判断し、山形県庁の結核対策主管課と協議し、以下の方法で調査を進めた。

- (1) 患者の特徴や結核と診断されるまでの経緯等に関する情報（実地疫学調査情報を含む）については、感染症法第53条の12に基づき各保健所が作成した結核患者の「登録票」の情報をを用いた。
- (2) 各患者の登録票情報については、後述する結核菌分子疫学調査情報と保健所による実地疫学調査情報を組み合わせて分析した結果を連結した後に、個人識別情報（患者の氏名、住所等）を削除したうえで、解析用の電子化（匿名化）データベースを作成し、目的達成のための解析を行った。
- (3) 本研究は、感染症法第3条で地方公共団体の責務として規定された「感染症に関する情報の収集、整理、分析及び提供」に関連する研究と位置づけた。また、感染症法第10条に基づき策定された「山形県結核予防計画」の中で、「保健所においては（中略）衛生研究所と連携し、結核対策に必要な疫学的な調査及び研究を進め、地域の結核対策の質の向上に努める」と明記されていることを受けて、各保健所と衛生研究所が連携して調査を実施することとした。

2. 感染源・感染経路の究明に役立つ効果的な疫学調査手法の提案に関する調査

山形県内の結核患者を対象に、実地疫学調査の情報及び結核菌分子疫学調査の情報を組み合わせることにより、感染源・感染経路等の分析を行った。結核菌分子疫学調査は、反復配列多型（Variable number of tandem repeat ; VNTR）分析法により実施した。分析対象者は、2009～2011年の新登録菌陽性肺結核患者のうち、培養による結核菌株が入手できた者全例とした。

VNTR 分析は、大阪市立環境科学研究所の指導・協力を得て実施した。VNTR 分析領域の設定は、識別能を高めるため、JATA(12)領域²⁾³⁾を基本としつつ、これにJATA(15) 3 領域⁴⁾（QUB-11a, ETR A, QUB-18）、超可変（hypervariable）3 領域⁵⁾（QUB-3232, VNTR3820, VNTR4120）、および国際比較 6 領域⁶⁾（MIRU04, MIRU16, MIRU40, ETR C, Mtub30, Mtub39）を

加えた計 24 領域について実施した。

VNTR 分析で同一パターンを示す菌株群（クラスタ）の定義については、「24 領域のVNTR パターンのうち 23 領域以上が一致した菌株群」を認めた場合を、クラスタ形成とみなした。つまり、本研究では、結核菌の偶発的な遺伝子変異を考慮して、VNTR パターンが 24 領域中 1 領域のみ異なる場合も同一クラスタと判定した。

クラスタを形成した菌株の由来患者については、保健所による実地疫学調査結果と組み合わせて、各クラスタ内の患者間の関連性を分析した。患者間の疫学的関連性の定義は、実地疫学調査結果との組み合わせにより明らかな関連性（明らかな接触歴など）が判明した事例を「関連あり（Related）」とした。これには、VNTR 分析を実施する前の実地疫学調査で既に患者間の関連性が示唆されていた事例のほか、VNTR 分析によるクラスタ形成を根拠に保健所が追加の実地疫学調査を実施して関連性が判明した事例も含めた。また、クラスタ内の患者間の明らかな接触歴は確認できないものの実地疫学調査で関連する要素（同じ時期に同じ施設の利用歴ありなど）を見出した事例を「関連の可能性あり（Probably related）」、関連性が不明の事例を「関連なし（Unknown）」とした。

なお、本調査は、山形県衛生研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 結果

1. 結核感染・発病の背景因子に関する調査（※調査結果に関する図表は、本報告の後段に一括して添付）

分析対象とした 2009～2011 年（3 年間）の菌陽性肺結核新登録患者は、山形県全体で 266 人であった。患者の登録時の年齢、結核治療歴、菌所見、胸部 X 線所見及び発見方法を「表 1」に示した。年齢構成では、70 歳以上の高齢患者が全体の 76.7%（男 78.1%、女 74.8%）を占めていた。とりわけ 80 歳以上の超高齢患者が多く、全体の 54.9%（男 52.9%、女 57.7%）に達していた。最高齢

者は、男女とも 96 歳であった。

結核患者の発見方法（発見契機）をみると、全体では有症状医療機関受診が 51.1%、各種健診（定期、接触者、個別）が 17.7%であった（表 1）。年齢階級別には大きな差異があり（表 2）、各種健診による発見割合は 40～59 歳で 73.7%と高く、39 歳以下でも 32.1%であったが、60 歳以上では 10%台にとどまっていた。

60 歳以上では、発見方法が「その他」、すなわち各種健診でも有症状医療機関受診でもない患者の割合が、59 歳以下に比べて明らかに高かった。これは、咳、痰、発熱等の症状を主訴に医療機関受診（往診を含む）をしたことにより結核が発見されたのではなく、他の基礎疾患や合併症の診療経過の中で、肺結核が（一部は偶然に）発見された事例である。とくに 80 歳以上では、「その他」の発見方法の割合が 38.4%を占めていた（表 2）。

各種健診による発見例（計 47 人）の健診内訳は、定期健診が 26 人（55%）、接触者健診が 7 人（15%）、個別健診（かかりつけ医のもとでの定期的な胸部 X 線検査、健康診断書作成目的の健診など）が 14 人（30%）であった。定期健診の中では、事業所（職場）の健診による発見例が 16 人で最も多かった。

有症状医療機関受診により発見された者については、発見の遅れの分析を行った。その結果、「受診の遅れ」（症状出現から医療機関初診までの期間）が 2 ヶ月以上の割合は、高齢者よりも 59 歳以下で高い傾向を認めた（図 1）。ただし、高齢者では「受診の遅れ」の不明が比較的多かった。これは、喘息や慢性閉塞性肺疾患等の合併症による咳症状等がかなり以前からあったなどの理由で、結核の症状出現時期を特定できなかったことによる不明である。

「診断の遅れ」（初診から結核診断までの期間）が 1 ヶ月以上の割合は、60～79 歳の年齢層で若干高い傾向を示したが、年齢別に明らかな差異は認められなかった（図 2）。

また、患者の菌所見別に「診断の遅れ」を分析した結果（図 3）、喀痰塗抹陽性例では、初診から 2 週間以内に診断された者の割合が、喀痰塗抹陰性・培養陽性例（培養のみ陽性例）に比べて明らかに高かった。培養のみ陽性例は、肺結核の病状自体は軽症の場合が多いものの、培養結果判明までの期間等も影響するため、「診断の遅れ 1 ヶ月以上」の者が約半数に及んでいた。

結核診断の経緯を詳しく分析すると、結核を疑って検査を実施する前から病院や介護保険施設（例：介護老人福祉施設、介護老人保健施設）あるいは矯正施設などに入院・入所中であり、かつ、入院・入所中に結核と診断された者が全体の 21.8%を占めていた（図 4）。この割合は年齢が上がるほど高くなり、80 歳代で 27.9%、90 歳以上の患者では 45.8%に達していた。

介護保険サービス（例：施設入所、訪問介護、短期入所、デイサービスなど）を利用中に結核が発症し診断された者は、全体の 23.7%を占めていた（図 5）。この割合も年齢とともに上昇し、80 歳代で 35.2%、90 歳以上の患者では 54.2%が介護保険サービス利用中の結核診断例であった。

結核発病の危険因子（ハイリスク因子）の合併状況については、年齢階級別の分析（表 3）のほか、危険因子の内訳（表 4）について分析した。ただし、危険因子については、次の 2 つに分けて分析した

- ①感染者からの発病を促す要因となる身体合併症（糖尿病、悪性腫瘍など）がある場合、あるいは発病を促す薬剤（免疫抑制剤など）による治療中の場合
- ②最近（2 年以内）の明らかな感染歴（感染性結核患者との明らかな接触歴など）がある場合、あるいは結核高蔓延国からの移住者（最近 2 年以内、または入国前に結核罹患歴があったが診断中断後に来日した例など）の場合

なお、肺内の「未治療硬化巣」については危険因子に含めずに集計した。未治療硬化巣

(特に硬化性の線維化病巣)については、先行研究で結核発病の危険因子とされている。しかし、その判定基準が明確でないために信頼性の高い情報が得られにくいこと、及び患者の登録年次や管轄保健所によって硬化巣所見の把握及び記録状況が異なる可能性があったことなどを理由に、今回の集計では危険因子に含めなかった。

分析の結果、「①結核発病の危険因子となる身体合併症あり」の結核患者は、70歳以上に集中していた(表3)。70歳以上では、危険因子となる合併症を一つ以上有する患者の割合が、いずれの年齢階級でも30%を超えていた。これに対して、「②最近の明らかな感染歴等あり」の結核患者の割合は若年層で高く、39歳以下では40%を超えていた。「①と②のいずれか、または両方あり」の患者は、全体の4割に及んでおり、どの年齢階級でも30%を超えていた。

結核発病の危険因子となる合併症の内訳をみると(表4)、糖尿病(インスリンまたは内服薬による治療中、または薬剤による治療歴があるものの中絶していた者)、胃切除歴あり、悪性腫瘍(治療中の者、末期がん状態で手術や化学療法等を行わない者、結核との同時発見例を含む)、及び副腎皮質ホルモン剤または抗リウマチ生物学的製剤による治療の合併率が高かった。このほか、今回の3年間の新登録患者では、慢性腎不全で人工透析中の結核診断例(9人)が目立った。

2. 感染源・感染経路の究明に役立つ効果的な疫学調査手法の提案に関する調査

2009～2011年の山形県内の新登録菌陽性肺結核患者266人のうち、医療機関から患者由来菌株の譲渡を受けてVNTR分析が可能であった者は184人(69.2%)であった。

譲渡を受けた結核菌184株の24領域VNTR分析の結果、49株(26.6%)が17クラスタを形成した(表5)。これを年齢階級別にみると、患者の年齢が若いほどクラスタ形成率が高く(図6)、59歳以下では37

株中17株(45.9%)がクラスタ形成に関与していた。一方、80歳以上でクラスタ形成に関与していたのは、106株中20株(18.9%)にとどまった。

各クラスタの患者情報および疫学的関連性を「表6」に示した。各クラスタ内の患者間の関連性が判明した事例としては、院内感染3事例(クラスタ番号2, 3, 5)、家族内感染3事例(同2, 11, 12)、高齢者施設内感染1事例(同7)を見出すことができた。このうち、クラスタ番号3, 7はVNTR分析でクラスタ形成が判明した後に保健所で追加の実地疫学調査を実施した結果、関連性が明らかとなった。また、クラスタ番号7, 11, 12では、高齢者間でVNTRパターンが一致した。

クラスタ番号4のVNTRパターンは、県内X保健所管内において2007年の新登録患者を発端として発生した結核集団感染事例(2008年12月末日までの新登録菌陽性患者数17人、全員が発端患者との接触歴あり、結核菌VNTR分析結果も一致)におけるVNTRパターンと同一であった。このクラスタを構成する12人の患者は、2007年の発端患者との直接の接触歴は確認できなかった。しかし、発端患者からの2次感染により発病した患者(2008年新登録)との明らかな接触歴のある例を認めたほか、実地疫学調査により、地域内の特定の遊技施設の利用歴があるという共通性を探知したことにより、「関連の可能性あり」と判断される例がクラスタ内の半数を占めていた。

このほかにも、実地疫学調査ではクラスタ内の患者間の接触歴は確認できないものの、長期通院歴があり診断が大幅に遅れた結核患者の通院先病院に勤務していた看護師がのちに結核を発症していたこと(クラスタ番号2)、および住所が近接しているという調査結果(同1, 6)から、「関連の可能性あり」と判断されるクラスタが存在した。

その一方で、24領域VNTR分析でクラスタを形成した49株のうち21株(42.9%)に

については、実地疫学調査を組み合わせ検討しても、クラスタ内での疫学的関連性を見出すことができなかった。

D. 考察

本研究の対象地域となった山形県は、結核罹患率が低く、かつ、結核患者全体に占める高齢患者の割合が非常に高い地域である。わが国が結核の中蔓延国から低蔓延国への過渡期にあるなかで、全国の多くの地方都市や地域では近い将来、山形県と同様の疫学的状況を迎えると推定される。その意味では、山形県を対象地域として、低蔓延状況下での結核感染・発病の背景因子の特徴などを分析する意義は大きいと考える。

本研究で分析対象とした 2009～2011 年（3年間）の山形県の結核患者は、高齢者への偏在化が顕著であり、80 歳以上の患者が全体の半数以上を占めていた。高齢結核患者では、他の傷病で受療中（入院治療を含む）または介護保険施設等に入所中の結核発病・診断例が目立った。これが発見方法にも影響を及ぼし、70 歳以上の患者では、有症状医療機関受診でも各種健康診断でもない、「その他」の発見方法の割合が 4 割を超えていた。これは、「他の傷病（悪性腫瘍等）の経過観察目的で撮影した胸部 X 線検査で異常影を指摘され、その精査で結核と診断」、あるいは「他の傷病（骨折や消化器疾患等）で救急入院した際の入院時 X 線検査で異常影を指摘されたことを契機に結核と診断」といった発見方法である。「その他」の発見方法については、保健所による電算化サーベイランス（結核登録者情報調査）のデータ入力の際に「有症状医療機関受診」として扱われていた例があった。全国的な標準集計においても、「その他」の発見方法が過小評価されていると推定されるので、今後はその取り扱いに留意すべきである。

一方、80 歳以上の結核患者の 4 割は、結核発病の危険因子に該当する身体合併症（糖尿病、悪性腫瘍など）で受療中の結核発病例

であったが、かかりつけの医療機関における結核の診断の遅れが目立った。高齢者結核では、咳、痰などの呼吸器症状を訴えない患者が多く、発熱や食欲不振、体重減少などの全身症状を主体とする患者が多いことも、診断の遅れの要因と考えられる。低蔓延下では、結核発病の危険因子を合併する高齢者への結核の偏在化が一層顕著になると推定されるので、今後は医師会等を通じて、具体的な危険因子の周知と高齢者結核の症状（特に体重減少）に関する普及啓発が必要である。加えて、危険因子を有する高齢者については、結核の早期診断方法として、かかりつけ医のもとで定期的な胸部 X 線検査（必要に応じて過去の X 線写真との比較読影）などを普及すべきである。

また、結核の高齢者への偏在化に伴い、病院や介護保険施設等に入院・入所中の結核発病・診断例の割合が高まっている。入院・入所中に結核の診断が遅れたために、接触者健診を含めた院内・施設内感染対策に多大な労力を要する事例が最近多くなっている。結核菌分子疫学調査で見出されたクラスタの中に、院内・施設内感染事例が目立ったことも、診断の遅れの実態を反映した結果と考えられる。結核の「診断の遅れ」を防止し、院内・施設内感染を防止するための研修会（対象：医療従事者や介護保険サービス従事者等）を各保健所で開催しているが、今後も継続して開催する必要がある。

本研究では、低蔓延下での感染源・感染経路の究明率を高めるための試みとして、菌陽性肺結核患者全例（患者由来の結核菌株が入手できた者全例）について、保健所の実地疫学調査と衛生研究所による結核菌分子疫学調査の情報を組み合わせるといった分析を行った。都道府県レベルの地域全体で結核患者由来菌株を広く収集し、その VNTR 分析の結果と実地疫学調査結果を組み合わせ分析した国内初の研究といえる。

24 領域 VNTR 分析の結果、184 株中 49 株で 17 クラスタを見出した。年齢別には、

若い年齢層ほどクラスタ形成率が高く、クラスタ内の患者間の関連性が明らかになる可能性も高いことが示された。

高齢患者（特に80歳以上）では、クラスタ形成率が低かった。その理由としては、いくつかの要因が考えられる。一つは、高齢者は社会的活動性が若い年齢層に比べて低いために、結核菌を他の者に伝播させる機会が少ないという推定である。また、高齢患者の感染発病論を踏まえた考察も可能である。つまり、最近のわが国の高齢結核患者では、過去（多くは青春期）に感染歴を有する者からの内因性再燃による発病が多いといわれている。したがって、高齢患者の喀痰などから分離された結核菌は、最近になって国内に浸淫している菌ではなく、過去の流行株であった可能性が高いために、クラスタを形成しにくいという考察である。

保健所の実地疫学調査により VNTR 分析の実施前から患者間の関連性が疑われていた事例（表6：クラスタ番号 2, 4, 5, 11, 12 の「関連あり」該当例）については、24 領域 VNTR 分析の結果、すべてでクラスタ形成が確認され、実地疫学調査の結果をよく反映していることが示された。これに対して、クラスタ番号 3, 7 の事例については、24 領域 VNTR 分析によるクラスタ形成が判明したことを契機として保健所が追加の実地疫学調査を実施した結果、患者間の関連性が明らかとなった。これは、実地疫学調査のみでは探知が困難だった未知の感染伝播を見出すことができ、接触者健康診断の対象拡大などの対策の見直しにつながったという意味で、VNTR 分析の有用性の一端を示した結果といえる。また、クラスタ番号 7, 11, 12（高齢者施設内感染 1 事例および家族内感染 2 事例）では、それぞれ VNTR パターンが一致するとともに、クラスタ内患者間の疫学的関連性を認めたことから、高齢者間での最近の感染を強く示唆する結果が得られた。このような事例を複数認めたことは、結核既感染率が高いとされる高齢者集団にお

いても、内因性再燃による発病ではなく、最近の結核感染による発病例が珍しくないことを示しており、VNTR 分析を網羅的に実施したからこそ得られた知見といえる。

「表6」に示したクラスタ番号4の12株は、2007年の新登録患者を発端とする結核集団感染事例との関連性が示唆された。本研究では2009年～2011年の新登録患者由来の結核菌株を分析したが、発端患者の診断から2年以上経過すると、発端患者との接触歴などの疫学的関連性を追えない事例が目立った。しかし、クラスタ内の患者は全員、県内 X 保健所管内の居住者であり、その半数は同一遊技施設の利用歴があった。現時点で、当該施設を感染経路として特定できてはいないが、この地域内に感染リスクの高い施設環境が存在する可能性を示す結果となった。結核低蔓延下においては、網羅的な VNTR 分析によって、それまで未知であった感染リスクの高い集団や施設環境を探知し、その集団などを対象に潜在性結核感染症（LTBI）の早期発見を目的とした検査（QFT 検査など）を実施するという方策も有効と考える。これにより LTBI 治療が促進され、結核罹患率の低下速度を加速させることも期待できる。

E. 結論

国内低蔓延地域（山形県）の2009～2011年の菌陽性肺結核患者266人を対象に、実地疫学調査と結核菌分子疫学調査の情報を組み合わせることにより、結核感染・発病の背景因子や感染源・感染経路等を詳細に分析した。低蔓延下では、80歳以上の高齢者及び結核発病の危険因子を有する者へ結核の偏在化が顕著であり、これを踏まえた早期発見方策の強化が求められる。

結核菌分子疫学調査は、培養菌株が入手できた者全例（184人の患者由来の結核菌184株）について、VNTR 分析（24領域）を実施した。その結果、49株（26.6%）が17クラスタを形成した。各クラスタ内の患者間の

関連性を分析した結果、実地疫学調査のみでは見逃されていた感染経路が、VNTR 分析により察知できた事例が複数あった。また、高齢者でも最近の感染による結核発病が少なくないことが示唆されたほか、未知の感染伝播の発見や新たな感染リスク集団の探知、及び集団感染の追跡にも役立つなど、結核菌分子疫学調査の高い有用性が確認された。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・瀬戸順次，阿彦忠之，和田崇之，他：結核低蔓延地域における網羅的な結核菌 VNTR 分析の有用性，結核 88，（印刷中），2013.

2. 学会発表

・瀬戸順次，安孫子千恵子，阿彦忠之：山形県における結核菌分子疫学調査，第 124 回日本結核病学会東北支部学会，盛岡市，2012 年 3 月

・瀬戸順次，鈴木裕，安孫子千恵子，阿彦忠之：結核低蔓延地域における網羅的な結核菌反復配列多型（VNTR）分析の有用性，第 39 回山形県公衆衛生学会，山形市，2013 年 3 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究協力者

- ・ 瀬戸順次（山形県衛生研究所）
- ・ 和田崇之（大阪市立環境科学研究所，現在は長崎大学熱帯医学研究所環境医学部門・国際保健学分野）
- ・ 長谷 篤（大阪市立環境科学研究所）
- ・ 山形県健康福祉部保健薬務課感染症対策担当職員各位，及び山形県の保健所（村山，最上，置賜，庄内）の所長及び感染症対策担当職員各位

参考文献

- 1) 阿彦忠之：罹患構造の変化に対応した結核の患者発見・予防対策の提案，厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究（研究代表者：石川信克）」平成 21 年度総括・分担研究報告書，90-107，2010.
- 2) 前田 伸司，村瀬 良朗，御手洗 聡，他：国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型（VNTR）分析システム－JATA(12)-VNTR 法の実際－. 結核. 2008；83：673-678.
- 3) Murase Y, Mitarai S, Sugawara I. : Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Microbiol. 2008；57：873-880.
- 4) 前田伸司，和田崇之，岩本朋忠：国内結核菌を効率よく型別するための標準反復配列多型（VNTR）分析法. 日本細菌学雑誌. 2010；65：201.
- 5) Iwamoto T, Yoshida S, Suzuki K, et al. Hypervariable loci that enhance the discriminatory ability of newly proposed 15-loci and 24-loci variable-number tandem repeat typing method on *Mycobacterium tuberculosis* strains predominated by the Beijing family. FEMS Microbiol Lett. 2007；270：67-74.
- 6) Supply P, Allix C, Lesjean S, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol. 2006；44：4498-4510.

（※調査結果の図表は，次頁以降に添付）