

Table 2 Crude and adjusted hazard ratio of the 9 097 Japanese new smear positive pulmonary tuberculosis aged 15-59 years old for death due to TB, 2007-2010

Characteristics	Total	Death (%)	Crude Hazard Ratio	Death due to TB		Adjusted Hazard Ratio	95%CI	p-value
				95%CI	p-value			
Age								
15-39	321	32 (1.0)	1			1		
40-49	711	62 (2.7)	2.76	1.80 - 4.23	<0.01	2.04	1.37 - 3.05	<0.01
50-59	8,065	173 (4.8)	4.96	3.40 - 7.24	<0.01	2.81	1.96 - 4.04	<0.01
Sex								
Male	6,845	241 (3.5)	3.13	2.09 - 4.69	<0.01	1.93	1.30 - 2.86	<0.01
Female	2,252	26 (1.2)	1.00			1.00		
Employment status								
Unemployed	2,343	153 (6.5)	5.73	4.31 - 7.62	<0.01	2.80	2.11 - 3.72	<0.01
Casual workers	985	45 (4.6)	3.92	2.70 - 5.71	<0.01	1.81	1.26 - 2.61	<0.01
Permanent workers	5,769	69 (1.2)	1.00			1.00		
Health insurance status								
Not insured	321	33 (10.3)	4.74	3.27 - 6.86	<0.01	1.48	1.02 - 2.15	0.04
Public Assistance	711	48 (6.8)	3.00	2.18 - 4.11	<0.01	1.08	0.78 - 1.51	0.64
Insured	8,065	186 (2.3)	1.00			1.00		
Homeless								
Yes	368	30 (8.2)	4.03	2.67 - 6.08	<0.01	0.89	0.58 - 1.38	0.61
No	4,371	94 (2.2)	1.00			1.00		
Unknown	4,358	143 (3.3)	1.54	1.19 - 2.00	<0.01	1.22	0.95 - 1.58	0.13
Chest X-ray								
Minimal(less than 1/3 of one lung)	1,730	5 (0.3)	1.00			1.00		
Size of lung infiltration								
Medium(in between minimal and extensive)	5,257	49 (0.9)	3.25	1.29 - 8.15	0.01	2.47	0.98 - 6.23	0.06
Extensive(more than one lung)	1,619	187 (11.6)	43.46	17.88 - 105.63	<0.01	23.58	9.57 - 58.13	<0.01
Unknown	491	26 (5.3)	19.80	7.60 - 51.56	<0.01	9.37	1.09 - 80.66	0.04
Chest X-ray Lung cavity								
Yes	5,570	202 (3.6)	2.81	2.00 - 3.94	<0.01	1.39	0.98 - 1.98	0.07
No	3,059	40 (1.3)	1.00			1.00		
Unknown	468	25 (5.3)	4.37	2.65 - 7.21	<0.01	2.00	0.27 - 14.63	0.49
Diabetes mellitus								
Yes	1,448	52 (3.6)	1.55	1.13 - 2.12	<0.01	1.03	0.76 - 1.39	0.86
No	7,012	163 (2.3)	1.00			1.00		
Unknown	637	52 (8.2)	3.77	2.76 - 5.15	<0.01	2.65	1.89 - 3.71	<0.01
Drug resistance								
MDR	36	0 (0.0)	-	-	-	0.00	-	-
No-MDR	5,258	127 (2.4)	1.00			1.00		
Not done/Unknown	3,803	140 (3.7)	1.56	1.23 - 1.99	<0.01	1.56	1.23 - 1.98	<0.01
HIV								
Positive	47	2 (4.3)	1.76	0.44 - 7.11	0.43	1.51	0.47 - 4.86	0.49
Negative	5,239	134 (2.6)	1.00			1.00		
Unknown	3,811	131 (3.4)	1.35	1.06 - 1.72	0.01	0.86	0.66 - 1.13	0.28

Figure 1: Kaplan-Meire graphs for survival from TB- and all deaths in the unemployed, casual workers and permanent workers by health insurance status among Japanese new smear positive pulmonary tuberculosis patients aged 15-59 years, 2007-2010

Fig. 1.1 All deaths

Fig. 1.2 TB deaths

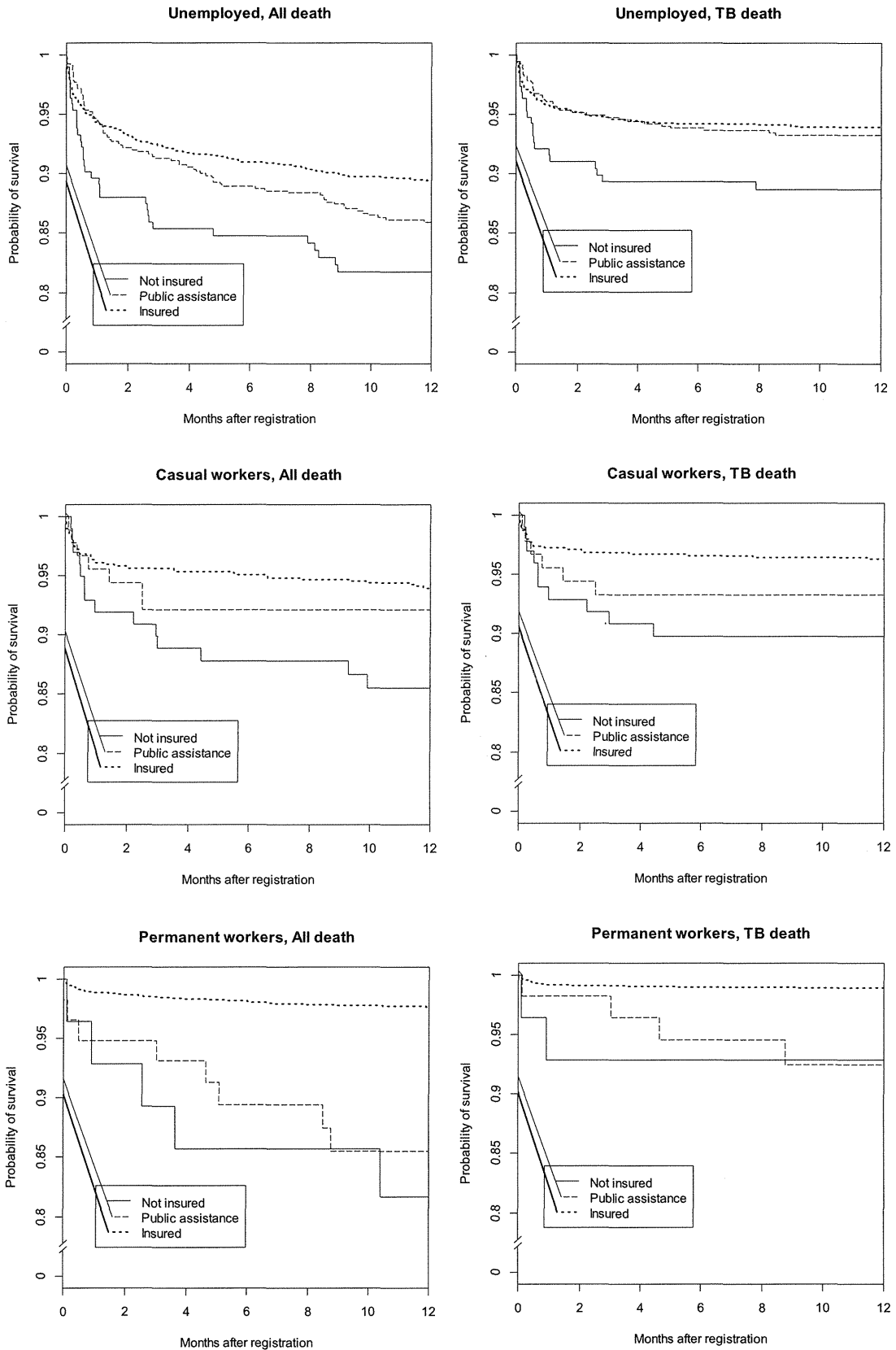
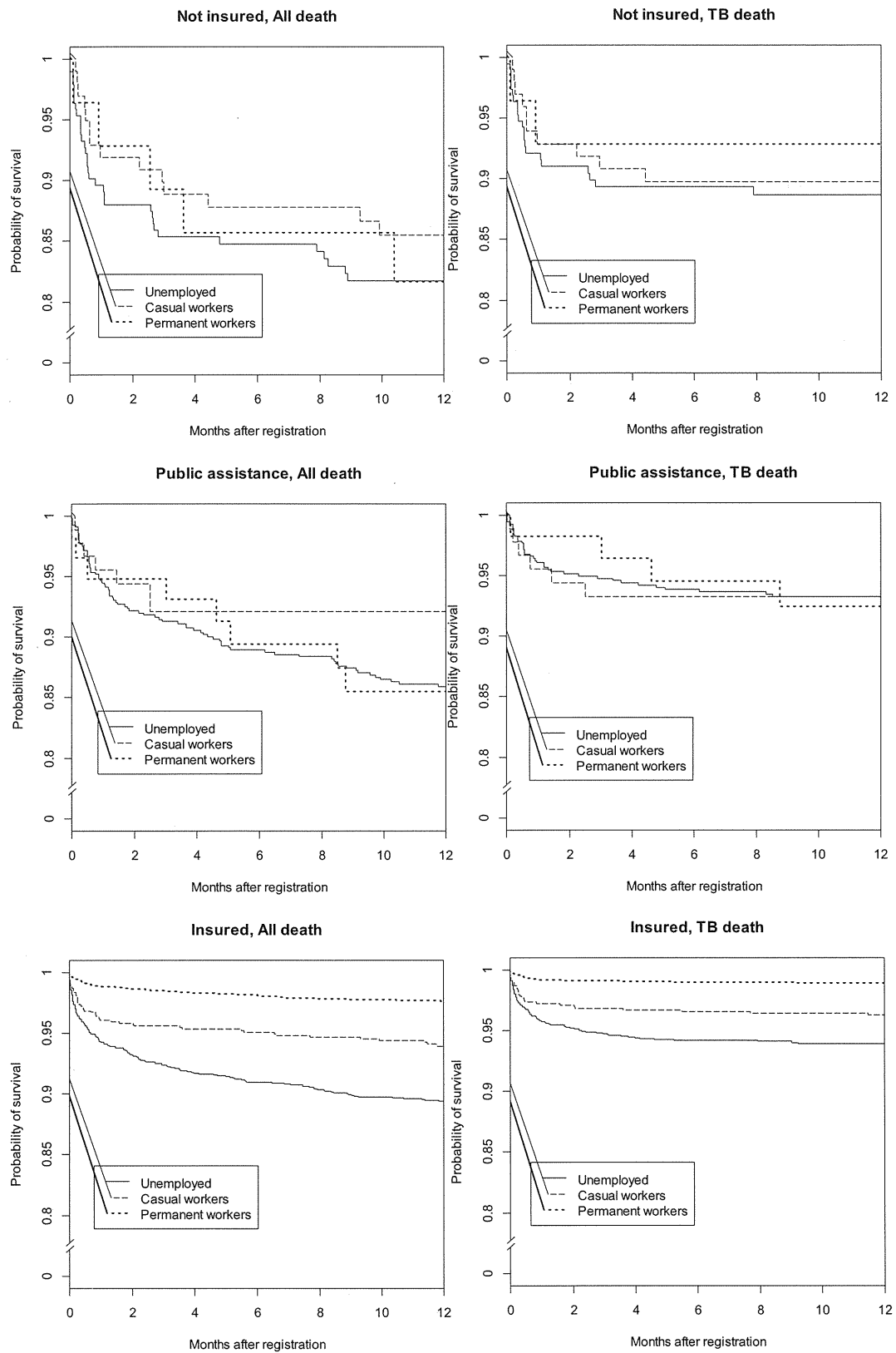


Figure 2: Kaplan-Meire graphs for survival from TB- and all deaths in the uninsured patients, patients with public health assistance and insured patients by employment status among Japanese new smear positive pulmonary tuberculosis patients aged 15-59 years, 2007-2010

Fig. 2.1 All deaths

Fig. 2.2 TB deaths



## 2 日本における結核登録をもとにした結核疫学推定の精度検証の研究

### 研究要旨

外部データを用いた結核サーベイランス精度検証のため、結核死亡および結核致死率をもとにした結核罹患率推定および結核サーベイランス登録率の推定を行ってきたが本年は調査年を追加し推定精度の向上を行なった。結核罹患 = 結核死亡 / 結核致死率 の関係をもとに結核サーベイランスデータから結核致死率を推定し罹患率を推定、その後未登録率を推定した。2000年から2009年での結果は、推定未登録率は5.0%~6.4%となった。経年的な大きな変化傾向はみられなかった。ただし、70-79歳の高齢層での推定未登録率の減少傾向がみられた。

サーベイランス登録者の重複疑い例について、入力項目マッチングを一次選択とした方法で調査した。重複疑い例数は全体として小さくなく、その多くは潜在性結核感染症であった。2012年で感染症発生動向2類とのデータ連携が開始され、NESID IDの入力が必要となった後、重複疑い例は減少した。

### A. 研究目的

結核対策において国内の結核罹患、感染状況の推定は最も基礎的な資料となる。そのためには結核サーベイランス情報が第一次資料となるが、これは厳密には患者登録をもとにした患者登録率であり、真の結核疫学状況の推定にはさらに分析が必要である。特にサーベイランス外部のデータを用いた精度の検証はより客観的評価となりえる。そこで外部データを用いた精度検証のため、結核死亡および結核致死率をもとにした結核罹患率推定および登録率の推定を行った。また、日本のサーベイランス精度評価の試みのひとつとして重複登録の調査を行なった。

### B. 研究方法

(1)結核死亡と結核罹患率との間には、結核罹患 = 結核死亡 / 結核致死率、の関係がある。結核死亡に関しては毎年人口動態

統計より年齢階級別結核死亡数、率の把握が可能である。したがって結核致死率が判明すれば結核罹患の推定を行うことが可能である。結核致死率は結核サーベイランスより推定し、昨年度に報告を行なった。対象は2000年から2008年に登録された新登録患者とした。観察期間は2010年末までとした。死亡はサーベイランスで死亡除外の結核死亡とした。登録から死亡時期までを生存時間とし、死亡時期不明の者は除外時期をとった。また死亡以外の登録除外者は登録から除外時期までを観察時間とし観察打ち切りとした。死亡割合はKaplan-Meier法で求めた。

推定罹患率は上記の結核死亡と結核罹患率の式を拡張した以下の方法により計算した。

$$D = N \times \beta_1 + M \times \beta_2$$

ここで

$D$ :結核死亡者数

$N$ :サーベイランス登録者数

$M$ :サーベイランス未登録者数

$\beta_1$ :サーベイランス登録者結核致死率

$\beta_2$ :サーベイランス未登録者結核致死率

である。ただし、 $\beta_2$ についての情報はないが、サーベイランス未登録者のほとんどが未治療者と仮定すると、 $\beta_2$ は結核の未治療患者の自然経過での致死率とみなすことができる。そこで、

$\beta_2 = 50\%$  (range: 30-70%) と仮定する。

次に各年の  $D$ 、 $N$ 、 $\beta_1$  を用いて  $M$  を計算する。

(2) サーベイランス年報抽出データには、個人を識別する情報は除外されているため、厳密な重複登録の検証は困難である。そこで、サーベイランスに含まれる複数項目につきマッチングを行ない、完全に一致するデータを抽出し、その後他の項目も比較して重複登録疑い例をリスト化した。対象は新登録活動性結核および潜在性結核感染症とした。

マッチング項目:

性、登録年月日、国籍、登録時年齢、月齢、職業、X線情報、治療開始年月日。

対象年は2009年から2012年とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、結核サーベイランスデータを用いているが、個人を特定できる情報は使用データ上全て除かれており個人を特定する可能性はなく、使用に問題はないと判断した。

## C. 研究結果

(1) 推定結果を Table.1 に示した。昨年度の

結核に2000年以降の推定結核を追加した。2000年以降年によりややばらつきはあるが、推定未登録率は5.0%~6.4%となった。経年的な大きな変化傾向はみられなかった。ただし、70-79歳の高齢層での推定未登録率の減少傾向がみられた。(p<0.001, Cochran-Armitage test)。

(2) 各年の重複疑い例を Fig. 1 に示した。2009年が14例、2010年が16例、2011年が31例、2012年が4例であった。Fig. 2に重複疑い例の内訳を示した。潜在性結核感染症が86%で大部分を占めた。

## D. 考察

2000年以降の各年の推定結果を追加したが、昨年度の結果からの大きな相違はみられなかった。感染症法では死体からの届出も義務化されているが、届出実態の改善の余地があると思われる。ただし、高齢者層では推定未登録率の減少がみられており、全体として改善方向は示されていると思われる。現在WHOによる日本の結核登録率推定は86%であるが、死亡後登録のもれの評価ののち、結核治療者の登録もれ評価が可能となれば、この推定値の再評価も可能となりより正確な結核罹患推定が行なわれると考えられる。

重複登録疑い例についてはその大部分が潜在性結核感染症であり、サーベイランス上の患者マネジメントが活動性結核患者に比べやや難しい面がある可能性が示唆された。全体として重複疑い例は大きくなく、サーベイランス全体に及ぼす影響は大きくないと考える。2011年は潜在性結核感染症患者が前年の2倍に増加したため、重複疑い例も増えたと考えられる。

2012年よりサーベイランスシステム更新により感染症発生動向2類とのデータ連携が開始され、NESID IDの入力が必要となった。2012年に重複疑い例が減少した一因と考えられる。

今回の方法では、個人識別情報がないため、マッチングによる方法を用いたが、このマッチング項目により結果が左右される制限がある。また疑い例も100%の重複確定ではなく、実地サイトの検証研究が今後必要である。

#### E. 結論

結核死亡からの罹患率推定より、死亡者のうちある一定割合は定常的に結核サーベイランス登録から落ちている可能性が示唆された。推定結果からこの値は5%程度と考えられた。未登録率の推定値は高齢になるにつれ高くなる傾向がみられた。高齢者層での年次推移では減少傾向にあった。

サーベイランス重複疑い例は全体として大きくなく、その多くは潜在性結核感染症であった。感染症発生動向2類とのデータ連携が開始され、NESID IDの入力が必要となった後、重複疑い例は減少した。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

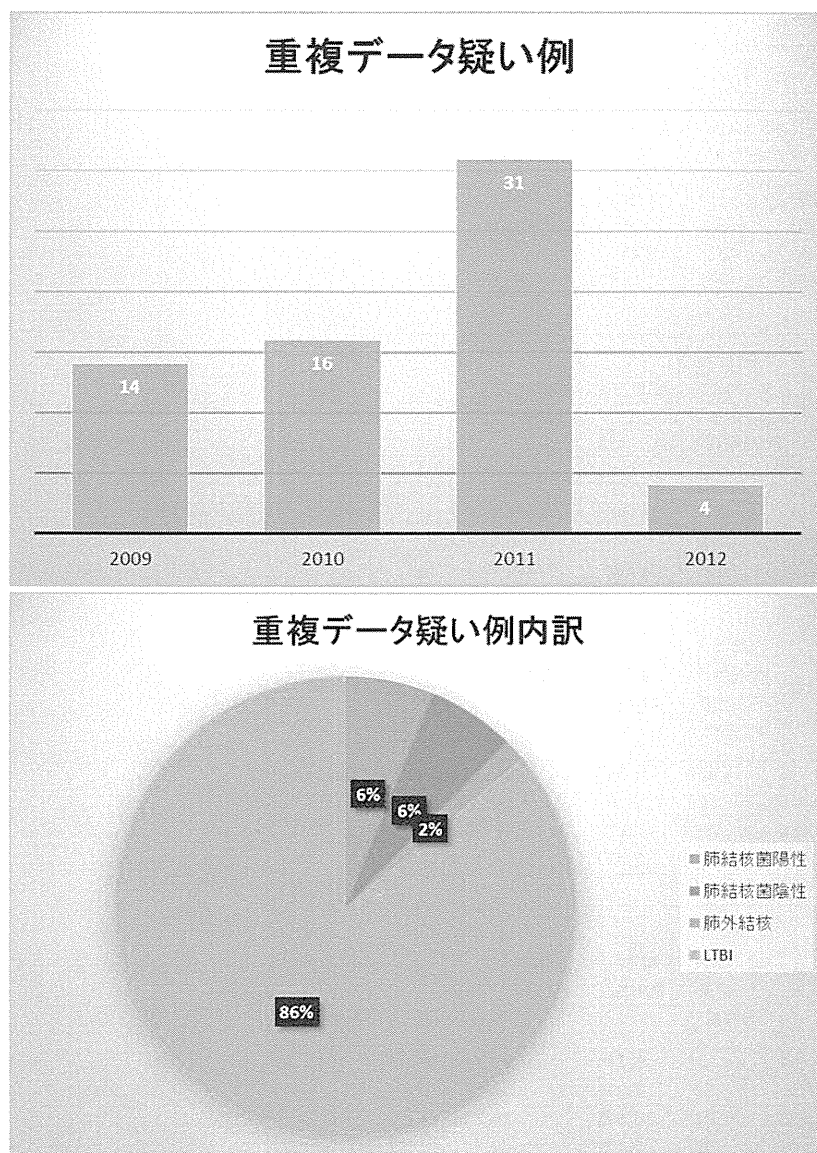
なし

## 資料

Table.1 結核死亡から推定した結核罹患率および推定未登録率

2000							
年齢階級	人口動態 統計 結核死亡	推定		推定 サーベイ ランス未 登録数	推定 罹患数	推定 未登録率	レンジ
		サーベイ ランス未 登録死亡 数	サーベイ ランス登 録数				
全年齢	2,656	1,120	39,384	2,240	41,624	5.4% (3.9-8.7)	
30-59歳	351	131	12,953	262	13,215	2.0% (1.4-3.3)	
60-69歳	383	154	6,953	307	7,260	4.2% (3.1-6.9)	
70-79歳	788	346	8,845	692	9,537	7.3% (5.3-11.5)	
2002							
年齢階級	人口動態 統計 結核死亡	推定		推定 サーベイ ランス未 登録数	推定 罹患数	推定 未登録率	レンジ
		サーベイ ランス未 登録死亡 数	サーベイ ランス登 録数				
全年齢	2,317	873	32,828	1,745	34,573	5.0% (3.7-8.1)	
30-59歳	208	33	10,293	66	10,359	0.6% (0.5-1.1)	
60-69歳	313	136	5,540	271	5,811	4.7% (3.4-7.5)	
70-79歳	748	313	7,630	626	8,256	7.6% (5.5-12.0)	
2004							
年齢階級	人口動態 統計 結核死亡	推定		推定 サーベイ ランス未 登録数	推定 罹患数	推定 未登録率	レンジ
		サーベイ ランス未 登録死亡 数	サーベイ ランス登 録数				
全年齢	2,330	813	29,736	1,627	31,363	5.2% (3.8-8.4)	
30-59歳	218	55	9,075	109	9,184	1.2% (0.9-2.0)	
60-69歳	255	111	4,656	221	4,877	4.5% (3.3-7.3)	
70-79歳	692	275	6,833	550	7,383	7.5% (5.4-11.8)	
2006							
年齢階級	人口動態 統計 結核死亡	推定		推定 サーベイ ランス未 登録数	推定 罹患数	推定 未登録率	レンジ
		サーベイ ランス未 登録死亡 数	サーベイ ランス登 録数				
全年齢	2,269	897	26,384	1,794	28,178	6.4% (4.6-10.2)	
30-59歳	204	64	7,790	128	7,918	1.6% (1.2-2.7)	
60-69歳	239	105	3,837	209	4,046	5.2% (3.8-8.3)	
70-79歳	608	180	6,109	361	6,470	5.6% (4.0-9.0)	
2008							
年齢階級	人口動態 統計 結核死亡	推定		推定 サーベイ ランス未 登録数	推定 罹患数	推定 未登録率	レンジ
		サーベイ ランス未 登録死亡 数	サーベイ ランス登 録数				
全年齢	2,220	698	24,760	1,395	26,155	5.3% (3.8-8.5)	
30-59歳	143	40	6,853	79	6,932	1.1% (0.8-1.9)	
60-69歳	218	74	3,689	149	3,838	3.9% (2.8-6.3)	
70-79歳	513	124	5,524	248	5,772	4.3% (3.2-7.0)	

Fig. 1 サーベイランス重複疑い例数とその内訳





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

（公財）結核予防会結核研究所 臨床・疫学部、疫学情報センター

研究要旨

わが国の 2012 年における人口 10 万対全結核登録率は 16.7 で、2000 年以降減少傾向が続いている。しかし、年間 2 万 1 千人以上が結核患者として新登録されており、結核は、未だにわが国最大の伝染病である。近年の登録率減少傾向が継続すると仮定すると、2020 年代後半までには、同登録率が 10 未満になることが推定される。今後わが国が、結核中蔓延国から結核低蔓延国（人口 10 万対全結核登録率 10 未満）に、より速やかに移行するためには、結核登録患者が偏在している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、より積極的かつ効率的な結核対策を推進する必要がある。

本年度は、2002 年 9 月以降新宿保健所と結核研究所とが行っている、東京都新宿区内で登録された全結核患者から分離培養された結核菌を対象とする結核分子疫学調査から得られた情報を主に用いて、以下 2 つの目的で研究を実施した。（1）結核分子疫学的手法と地理情報システムと（GIS）を組み合わせることにより、地域における結核伝播・患者発生状況の偏りやその要因を探り、この手法による地域結核対策強化のための有用性について検討する。また、GIS の手法を用いて結核病床の需要と供給のバランスを検討し、今後の結核医療提供体制再編のための基礎資料を提供する。（2）迅速で簡便な分子疫学的手法を用いて、大都市圏における結核菌伝播状況を解明し、保健所による積極的疫学調査に活用することの有用性について検討する。

（1）- 1 2003 年以降新宿保健所で登録された菌陽性結核患者から得られた結核菌株を対象にして、IS6110-RFLP 分析結果と結核患者の疫学情報とを用いて、次の 2 つの分析を行った。第一に、一般住民（日本人・外国人）の居住地を住所とし、患者の性別・年齢階層別・菌株/非菌株クラスター別に、高罹患率地域の集積性の検証をした。第二に、主な滞在場所を住所として、一般住民及び住所不定者の患者実数を利用したホットスポットを検出し、その地域の環境要因を分析した。性別・年齢階層別・菌株/非菌株クラスター群のグループごとに集積性を検証した結果、11 のグループで集積性が確認され、その内 10 の集積地域は、主に新宿区西部の広範囲（半径 2km 前後）を内包した集積性であ

った。20～39 歳群及び 40～59 歳群において、新宿西部に有意な集積性を認めた。60 歳以上の菌株クラスタ群においては、新宿中央やや北西よりに半径 600m の狭い集積性を認めた。また、一般住民の菌株クラスタ、住所不定者の非菌株/菌株クラスタ群において新宿駅を中心としたホットスポットを確認した。一般住民菌株クラスタ群と一般住民非菌株クラスタ群の 20 名以上の 2 つのホットスポット群の環境要因を比較したところ、人口密度、サービス関連事業所数などの都市環境が有意に異なることが判明した。

(1) - 2 GIS を利用した Two-Step Floating Catchment Area (2SFCA) 法を採用することで、行政境界を越えた需給バランス分析を実施し、各 2 次医療圏の需給バランススコアを計算した。結核病床に加えて、感染症・モデル病床を含めることでスコア 0 の医療圏が 83% 減少し、スコア 0 の医療圏における塗抹陽性患者は 86% 減少することが判明した。

(2) - 1 2009 年から 2012 年までの 4 年間に、新宿区登録結核患者から分離培養された結核菌 325 株を対象として、IS6110-RFLP 分析と VNTR 分析法との菌型鑑別力を比較検討した。結核研究所による 15 箇所及び 17 箇所のローカセットによる VNTR 分析法が、IS6110-RFLP 分析と同様の鑑別力を有することが確認された。

(2) - 2 外国人結核患者の割合が高い東京都新宿区において、2002 年 9 月から 2011 年 12 月の期間に、新たに登録された患者由来の結核菌 907 株（外国人由来 85 株含む）について、外国人と地域住民間の結核感染動態を分子疫学的手法により解析した。研究対象となった外国人の多くは結核罹患率の高い地域の出身者であった（韓国 35 名、中国 17 名、ミャンマー 11 名、台湾 5 名など）。韓国や中国出身者からは日本人患者と同様に、北京型結核菌が高い割合で検出されたが、ミャンマー・台湾出身者からは日本では分離例が少なく、母国に多い Indo-Oceanic 系統の結核菌が高い割合で検出された。IS6110-RFLP 分析の結果、外国人患者株の 72.4% は地域住民とは型別が一致しないユニークな型であり、外国人がクラスタを形成する割合は日本人と比べて有意に低かった。

(2) - 3 2010 年に首都圏某事業所において発生した結核集団感染事例で、分離培養された結核菌 5 株の遺伝子型と同一の IS6110-RFLP 型を示す結核菌 3 株を含めた全 8 菌株を対象に、17 ローカセットを分析対象とした VNTR 分析とイルミナ社 Miseq を用いた全ゲノム配列分析を実施して、結核菌伝播の時系列を検討した。集団感染事例由来菌のうち 4 株間の SNPs は無く、遺伝学的に同一クローンと考えられた。残りの 1 株は 2 つの SNPs を獲得しており、この集団発生株のうちの一つから派生した株であると考えられた。他の 3 株は、集団感染事例由来菌と 2~3 SNPs の相違を認めたため、集団感染事例由来菌株の祖先株であることが否定された。

## A. 研究目的

わが国の2012年における人口10万対全結核登録率は16.7で、2000年以降減少傾向が続いている。しかし、未だに年間2万1千人以上が結核患者として登録されており、結核はわが国最大の伝染病である。近年の登録率減少傾向が継続すると仮定すると、2020年代後半までには、同登録率が10未満になることが推定される。結核は、主に空気感染により伝播する慢性疾患であり、この疾患を根絶するためには、長期に渡る効率的な結核対策が必要である。今後わが国が、結核中蔓延国から結核低蔓延国(人口10万対全結核登録率10未満)により速やかに移行するためには、結核登録患者が偏在している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、より積極的かつ効率的な結核対策を推進する必要がある。

本年度は、2002年9月以降新宿保健所と結核研究所とが行っている、東京都新宿区内で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た結核分子疫学調査から得られた情報等を用いて、以下2つの目的で研究を行った。

(1) 結核分子疫学的手法と地理情報システム(GIS)を組み合わせることにより、地域における結核伝播・患者発生状況の偏りやその要因を探り、この手法による地域結核対策強化のための有用性について検討する。また、GISの手法を用いて、国内における結核病床の需要と供給のバ

ランスを検討し、わが国における今後の結核医療提供体制再編のための基礎資料を提供する。

(2) 迅速で簡便な分子疫学的手法を用いて、大都市圏における結核菌伝播状況を解明し、保健所による積極的疫学調査に活用することの有用性について検討する。

## B. 研究方法

(1) -1 結核分子疫学情報とGISを用いた結核菌伝播状況の推定

新宿区は人口約30万人の東京特別区の1つであり、東京都庁をはじめとした行政機能、新宿駅周辺の高層オフィスビルと商業地域、高田馬場や早稲田における教育施設等が多い。また区内には国内有数の韓国人街などの外国人コミュニティ、北部には住宅地など、面積約18平方キロメートルの小地域に、多様な都市環境が混在している大都市である。

2003~2011年の9年間に新宿区保健所で登録された培養陽性結核患者から性別・年齢・職業・国籍などの情報を収集すると共に、居住地住所、主な滞在場所を最大4箇所まで、接触者検診場所、および関連情報を聞き取りの形で収集した。さらに、患者から分離培養された結核菌DNA指紋型(IS6110-RFLP)の結核菌株クラスタ形成群(以降、菌株クラスタ)と非クラスタ形成群(以降、非菌株クラスタ群)とに分類し、RFLP分析結果と結核患者の疫学情報を用いて、GISにより結核菌伝播の状況について次の2つの分析を試みた。第一に、一般住民の居住地を住所とし、患者の性別・年齢階層別・

菌株/非菌株クラスタ別に、常住人口を分母とした結核罹患率を算出し、高罹患率地域の集積性を検証した。第二に、主な滞在場所を住所として、一般住民及び住所不定者の患者実数を利用した頻出地域（ホットスポット）を検出し、その地域の環境要因を分析した。前者は患者居住地によるリスクの分布を検討し、後者は感染リスクの高い地域の推定を目的とした。

#### 1) 結核高罹患率の集積性分析

結核罹患率の算出に必要な人口を得ることが出来る一般住民を対象に、性・年齢階層別に培養陽性結核患者の罹患率を算出した。住所不定者は罹患率計算の際に母数の中に含まれないため、本研究では新宿区に住所を持つ一般住民（日本人・外国人）を対象とした。また、RFLP分析結果に基づき、1本鎖相違を含まない完全一致菌株クラスタに属する群と、それらの菌株クラスタに属さない非菌株クラスタ群による結核罹患率分布の特徴について検討した。罹患率算出に必要な人口は2005年の国勢調査データを使用した。罹患率の分布を比較するために、標準化罹患率比を使用した。同指標値は、新宿区全域での罹患率を基準値として各町目の罹患率を除いたもので、標準化罹患率比が1であれば、新宿区平均罹患率と同値となる。結核罹患地域の集積性検定にはSaTScanを用いた空間スキャン検定を使用した。本方法は、対象地域全体を様々な円型の窓により走査を行い、高罹患率の集積の位置や範囲を特定する方法である。棄却域を1%として有意に高罹患率地域が集積していると判定された範

囲を円領域で示した。

#### 2) ホットスポット分析

主な滞在場所を住所として分析することで、培養陽性結核患者の日常活動空間の分布とその環境要因を比較検討した。一般住民と住所不定者の2グループについて、菌株クラスタ群と非菌株クラスタ群の頻出地域（ホットスポット）を特定した。各患者の主な滞在場所から半径500mの円を描き、各円内域での発生患者数の合計を計算し、20名以上の患者が含まれる円を第1ホットスポット、10～19名が含まれる円領域を第2ホットスポットとして地図上に描画した。更に、第1ホットスポット領域について、該当する町目の人口密度、世帯数、サービス関連事業所数をウィルコクソンの順位和検定で比較検討した。ホットスポット分析にはArcGIS10.0、統計分析にはStata10を使用した。

#### (1) - 2 GISを利用した日本における結核病床数需給バランス分析

GISを利用したTwo-Step Floating Catchment Area (2SFCA)法により、2次医療圏毎の結核病床数に関する需給バランスについて、2011年時点の次の3変数から、需給バランススコアを計算した。1)需要変数：喀痰塗抹陽性肺結核患者数（以降、塗抹陽性患者）、2)供給変数：a)認可結核病床数（以降、結核病床）、b)結核病床に、感染症病床及びモデル病床を含めた病床数（以降、全病床）、3)距離変数：需要と供給間の最大移動距離を30km（平均移動速度40km/hで45分の距離）とした。算出されたスコアは、塗抹陽性

患者一人当たりの半径 30km 圏内にある年間病床数であり、スコアが低ければ供給不足、高ければ供給過多となる。先行研究より、0.2 を適正值と見なすこととし、スコア 0.2 未満を供給不足とした。

(2) - 1 新宿登録結核患者から分離培養された結核菌を対象とする遺伝子型分析法の比較検討

2009 年から 2012 年までに新宿保健所登録結核患者から分離培養されて結核研究所に送付された 325 結核菌株を対象に、IS6110-RFLP 分析に追加して、12 箇所 (12-JATA: Mtub04, MIRU10, Mtub21, Mtub24, QUB11b, VNTR2372, MIRU26, QUB15, MIRU31, VNTR3336, QUB26, and VNTR4156)、15 箇所 (15-JATA: 12-JATA loci + QUB18, ETR A and QUB11a)、17 箇所 (15-JATA loci + VNTR3820 and VNTR4120) の各ローカスを分析対象とする VNTR 分析を実施して、VNTR 分析結果データベースを構築した。また Supply らによる 15 箇所及び 24 箇所のローカセットによる VNTR 分析を実施し、さらに、スポリゴタイピング分析を実施した。構築したデータベースに基づいて、菌株クラスタ数・菌株クラスタ形成率・推定最近感染発生率・Hunter Gaston Discrimination Index (HGDI) を算出し、IS6110-RFLP 分析結果を対照として、各 VNTR ローカセットによる分析結果を比較検討した。

(2) - 2 新宿区における外国人結核患者と関わる推定結核菌伝播状況の検討

外国人結核患者の割合が高い東京都新

宿区において、2002 年 9 月から 2011 年 12 月の期間に新たに登録された患者由来の結核菌 907 株 (外国人由来 85 株含む) について IS6110-RFLP 分析とスポリゴタイピング分析を実施し、外国人と地域住民間の結核感染動態を分子疫学的手法により解析した。

(2) - 3 結核の集団感染事例における VNTR 分析と全ゲノム分析の応用

2010 年に首都圏某事業所ビル内において発生した結核集団感染事例から、結核菌株 5 株が分離培養された。これらの菌株と同一の IS6110-RFLP 型を示した結核菌 3 株が、過去に収集・解析された新宿区登録結核患者から得られた結核菌の中から同定され、これら合計 8 株に 17 ローカスを対象とした VNTR 分析とイルミナ社 Miseq を用いた全ゲノム配列分析を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究では体液や血液等生体由来の検体を使用せず、新宿保健所により結核患者から収集された結核菌を対象に DNA 指紋分析を行っているため、分析対象の検体そのものについての倫理的問題は生じない。また本研究では、保健所が日常業務として実施する登録結核患者の疫学調査から得られる患者情報を用いている。研究実施者が保健所から入手する患者情報については、患者個人を同定できる情報 (氏名・生年月日・番地等) を除いた情報にしており、研究実施者は患者個人を同定できる対応表を保持していない。そのため分析過程及び分析結果の発表に

においても、結核患者個人が同定されることはない。さらに研究実施者は、取り扱っている情報について研究協力者以外の者が入手できないように、パスワードで管理されたコンピュータに厳重に管理しているため、取り扱っている情報が外部に漏洩する危険性はない。

### C. 研究結果

#### (1) - 1 結核分子疫学情報と GIS とを用いた結核菌伝播状況の推定

2003～2011 年の新宿区保健所で登録された培養陽性結核患者は 908 名であった (表 1)。その内、一般住民で住所の判明していたのは 660 名 (日本人 580 人・外国人 80 人) で、菌株クラスタ群は 249 名 (37.7%)、非菌株クラスタ群は 411 名 (62.3%) であった。性別・年齢階層別 (19 歳以下、20～39 歳、40～59 歳、60 歳以上)・菌株/非菌株クラスタ群のグループごとに集積性を検証した結果、11 のグループで集積性が確認された (表 2)。一般住民全体の集積性は新宿南東よりに検出された。12 の内 10 の集積地域は、主に新宿区西部の広範囲 (半径 2km 前後) にわたり、多くの町目 (29～46 町丁目) を内包した集積性であった。男性群において新宿区西部に有意 ( $P<0.00$ 、リスク比 1.97) な集積性を確認した。同様に、20～39 歳群及び 40～59 歳群においても新宿西部に有意な集積性を認めた。60 歳以上の菌株クラスタ群においては、新宿中央やや北西よりに半径 600m の狭い集積性を認めた。この狭い地域内で研究期間の 9 年間に 17 名の患者が報告されており、集積地域内のリスク比は 3.73 であった (図

1-1～図 1-5)。

日本人・外国人一般住民 (以降、一般住民) 及び住所不定者で主な滞在場所が判明していたのは 648 名であり、その内、菌株クラスタ群は 283 名 (43.7%)、非菌株クラスタ群は 365 名 (56.3%) であった (表 1)。分析の結果、半径 500m 圏内 50 名以上のホットスポットは、歌舞伎町 1 丁目から新宿駅にかけての狭い範囲に集中していた (図 2-1)。患者特性ごとに見ていくと、一般住民の菌株クラスタ群、住所不定者の非菌株/菌株クラスタ群において、20 名以上のホットスポットが新宿駅を中心とした範囲に認められた。一方、一般住民の非菌株クラスタ群においては、ホットスポットが区内に散在していた。20 名以上のホットスポットは新宿駅、高田馬場駅、早稲田駅、曙橋駅周辺に見られ、10～19 名のホットスポットは区全域をカバーしていた (図 2-2)。更に、一般住民菌株クラスタ群と一般住民非菌株クラスタ群の 20 名以上の 2 つのホットスポット群の環境要因を比較したところ、人口密度、サービス関連事業所数などの都市環境が有意に異なることが確認された。ウィルコクソンの順位和検定で有意な差が出たのは、一般飲食店数と遊興飲食店数 ( $P<0.01$ )、教育学習支援業数と娯楽業数 ( $P<0.05$ ) で、全て一般住民菌株クラスタ群において店舗数が多かった (表 3)。

(1) - 1 表1

## 【データ概要】

カテゴリ	変数	菌陽性結核患者 n=908 n(%)	1) 日本人・外国人— 一般住民 (居住者住所)			2) 日本人・外国人— 一般、 住所不定者 (主な滞在場所)		
			日本人 n=660 n(%)	日本人 n=580 n(%)	外国人 n=80 n(%)	日本人・外国人 一般、不明 n=648 n(%)	日本人・外国人 住所不定者 n=462 n(%)	住所不定者 n=186 n(%)
性別	男性	691 (76.1)	454 (68.8)	409 (70.5)	45 (56.3)	496 (76.5)	310 (67.1)	186 (100)
	女性	206 (22.7)	205 (31.1)	170 (29.3)	35 (43.8)	141 (21.8)	141 (30.5)	0 (0.0)
	不明	11 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (1.7)	11 (2.4)	0 (0.0)
年齢	<=19	22 (2.4)	11 (1.7)	5 (0.9)	6 (7.5)	15 (2.3)	15 (3.2)	0 (0.0)
	20-39	213 (23.5)	191 (28.9)	139 (24.0)	52 (65.0)	119 (18.4)	105 (22.7)	14 (7.5)
	40-59	274 (30.2)	168 (25.5)	149 (25.7)	19 (23.8)	179 (27.6)	96 (20.8)	83 (44.6)
	>=60	399 (43.9)	290 (43.9)	287 (49.5)	3 (3.8)	335 (51.7)	246 (53.2)	89 (47.8)
住民	日本人一般住民	590 (65.0)	580 (87.9)	580 (100)	--	416 (64.2)	416 (90)	--
	外国人一般住民	82 (9.0)	80 (12.1)	--	80 (100)	42 (6.5)	42 (9)	--
	ホームレス	232 (25.6)	--	--	--	186 (28.7)	--	186 (100)
	不明	4 (0.4)	0 (0.0)	--	--	4 (0.6)	4 (1)	--
1本鎖相違を含まない菌株クラスター	非菌株クラスター	517 (56.9)	411 (62.3)	346 (59.7)	65 (81.3)	365 (56.3)	288 (62.3)	77 (41.4)
	菌株クラスター	391 (43.1)	249 (37.7)	234 (40.3)	15 (18.8)	283 (43.7)	174 (37.7)	109 (58.6)

↓  
1) 罹患率の集積性の検討↓  
2) ホットスポット分析

(1) - 1 表2

## 各集積地域プロフィール

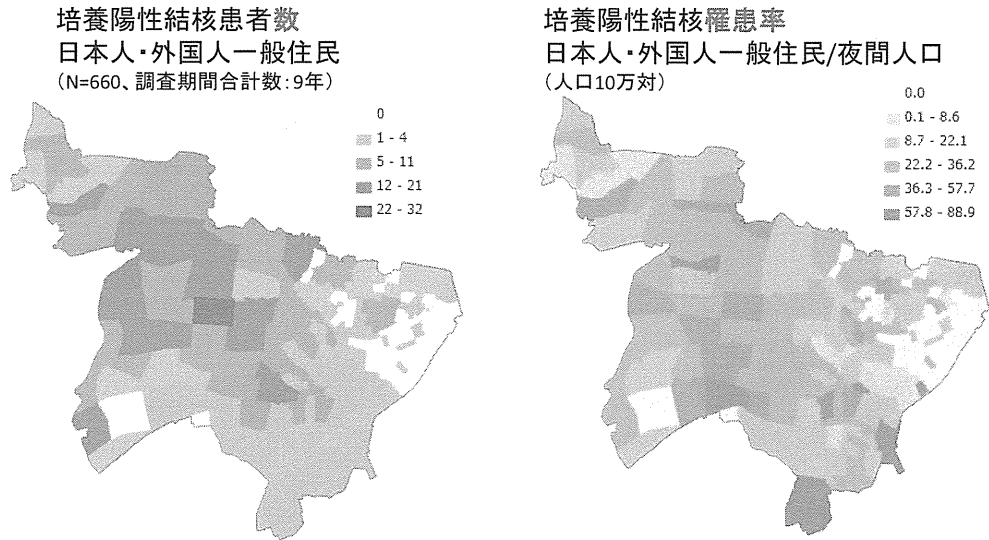
	日本人・ 外国人 一般居住者		男性				20~39 歳群		40~59 歳群		60歳 以上群
	非菌株 クラスター 群	菌株 クラスター 群	非菌株 クラスター 群	菌株 クラスター 群	非菌株 クラスター 群	菌株 クラスター 群	非菌株 クラスター 群	菌株 クラスター 群	非菌株 クラスター 群	菌株 クラスター 群	非菌株 クラスター 群
総町目数	152	152	152	152	152	152	152	152	152	152	152
人口	303,808	303,808	303,808	151,616	151,616	151,616	98,053	98,053	73,639	73,639	70,793
総患者数	660	411	249	454	272	182	191	111	168	103	98
年平均罹患率	24.1	15	9.1	33.3	19.9	13.3	21.6	12.6	25.4	15.5	15.4
集積地域											
集積地域 半径(km)	2.12	1.76	2.07	2.83	3.06	2.07	2.21	1.76	1.7	1.46	0.6
集積地域内 町目数	44	39	37	44	44	36	46	39	36	29	4
集積地域内 人口	151,581	134,127	122,491	75,732	72,437	63,408	48,476	40,692	33,238	27,292	3,773
集積地域内 患者数	419	240	144	301	172	115	137	72	111	66	17
集積地域内 患者数期待値	329.3	181.45	100.39	226.77	129.95	76.12	94.43	46.07	75.83	38.17	5.22
集積地域内 年平均罹患率	30.7	19.9	13.1	44.2	26.4	20.2	31.4	19.7	37.1	26.9	50.1
リスク比 (集積地域内対外)	1.75	1.78	2.03	1.97	1.88	2.39	2.59	2.6	2.37	3.03	3.73
P値	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010



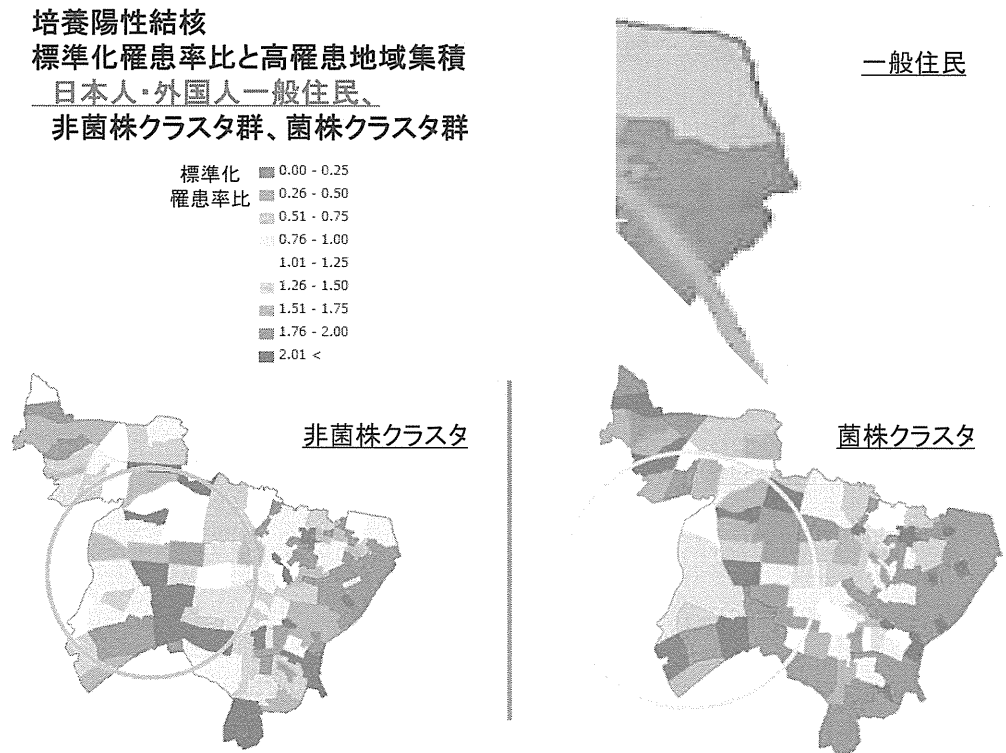
(1) - 1 図1-1

## 【分析1: 罹患率の集積性の検討】

結核高罹患地域の集積性を検討する。  
→患者居住地によるリスク分布をみる。

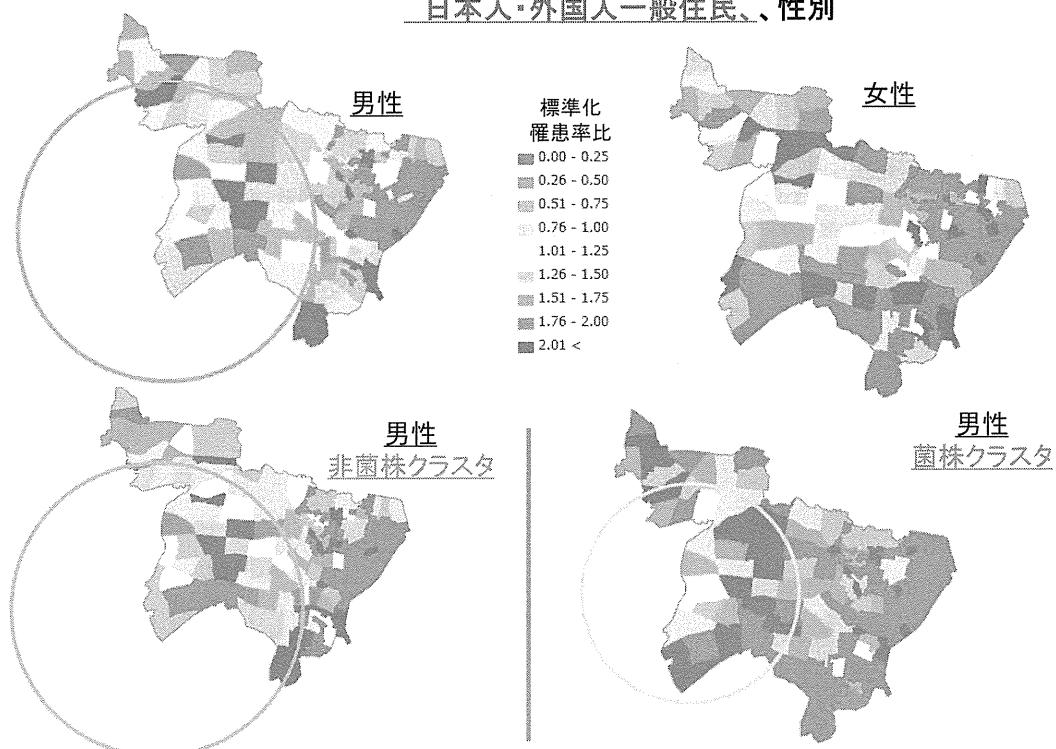


(1) - 1 図1-2



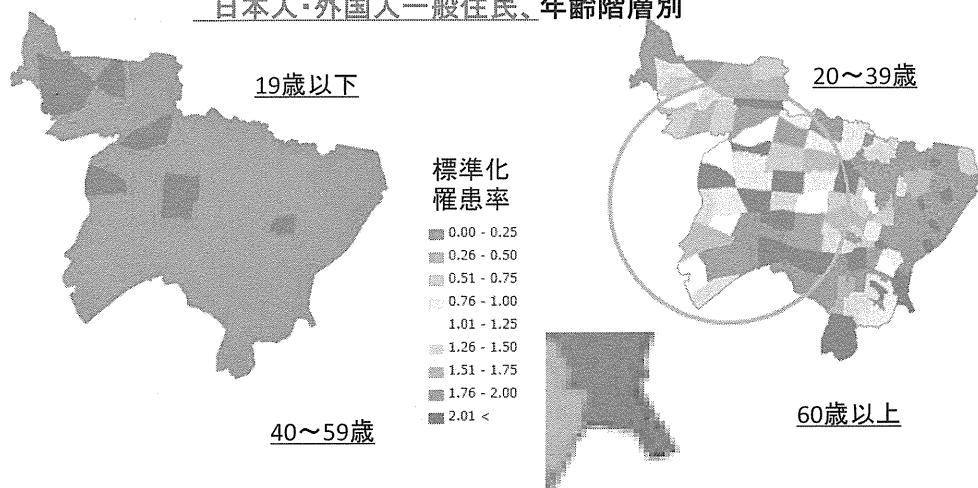
(1) - 1 図1-3

培養陽性結核 標準化罹患率比と高罹患地域集積  
日本人・外国人一般住民、性別



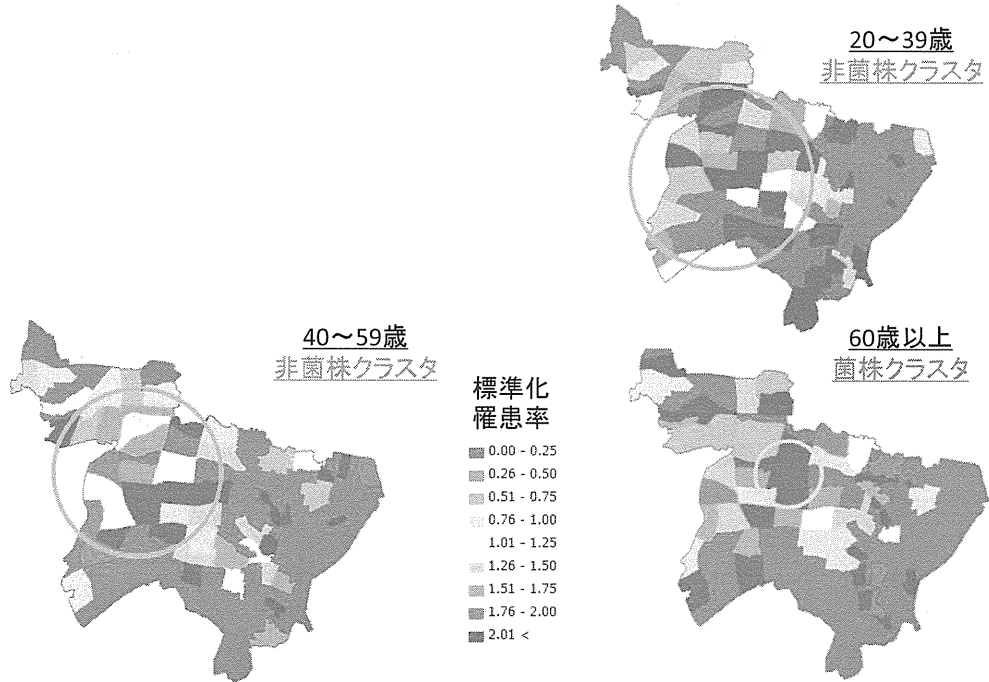
(1) - 1 図1-4

培養陽性結核 標準化罹患率比と高罹患地域集積  
日本人・外国人一般住民、年齢階層別



(1) - 1 図1-5

培養陽性結核 標準化罹患率比と高罹患地域集積  
日本人・外国人一般住民、年齢階層別



(1) - 1 図2-1

【分析2:ホットスポット分析】

主な滞在場所に基づいたホットスポットと環境要因の検討

→感染リスクの高い地域の推定を行う。

菌陽性結核患者数  
(日本人・外国人一  
般、住所不定者を含  
む)

(調査期間合計数)

N=648

0

1 - 2

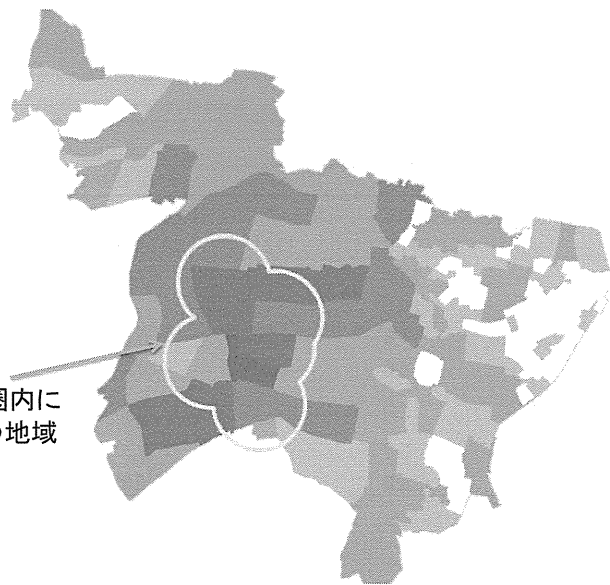
3 - 7

8 - 16

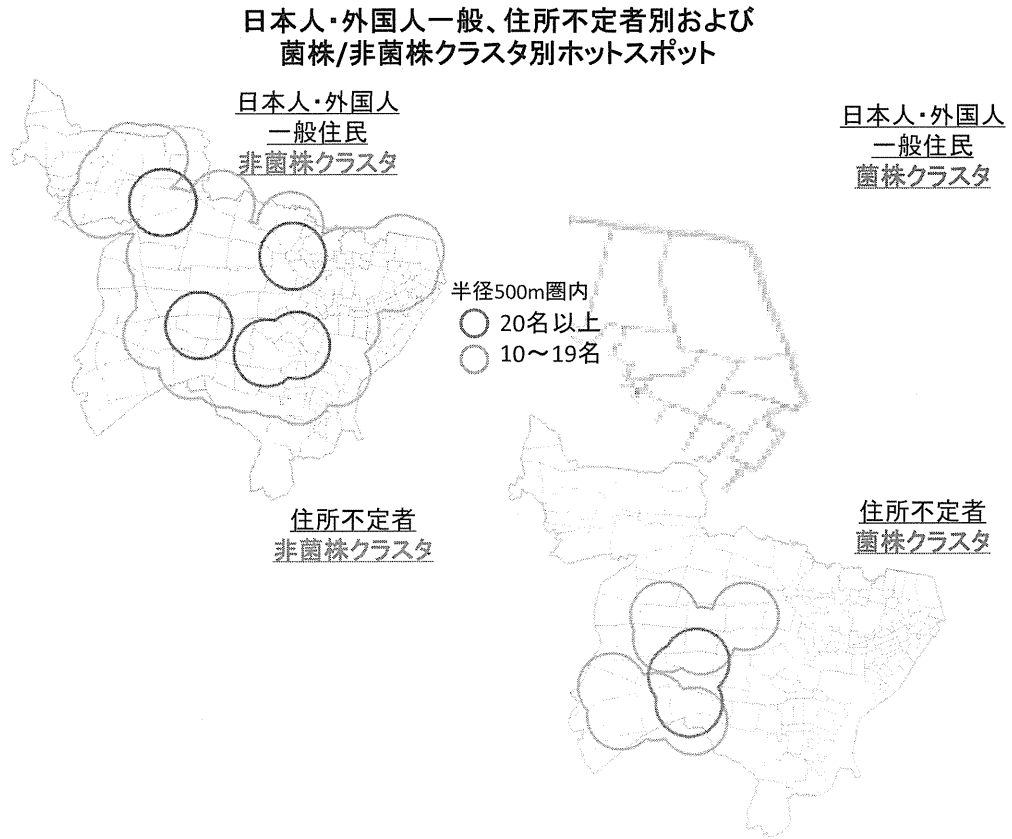
17 - 32

33 - 61

半径500m圏内に  
50名以上の地域



(1) - 1 図2-2



(1) - 1

表3 一般住民菌株クラスター群と一般住民非菌株クラスター群における20名以上のホットスポットの環境要因比較

変数	区全域 (町目数=152) 平均値(中央値)		非菌株クラスター 20名以上 (町目数=25)		菌株クラスター 20名以上 (町目数=5)		ウィルコクソンの順位和検定
	平均値	(中央値)	平均値	(中央値)	平均値	(中央値)	
人口密度(昼間人口/面積km <sup>2</sup> )	17,563.6	(18,612)	18,202.60	(20,533)	9,151.80	(10,021)	-
世帯数	1,141.8	(721)	1,447.60	(1,399)	1,074.80	(1,177)	-
一般飲食店数	23.1	(9)	37.6	(23)	172.6	(127)	**
遊興飲食店数	23.5	(3)	71	(6)	365.2	(318)	**
宿泊業 事業所数	1.6	(0)	3.9	(1)	18	(6)	**
医療業 事業所数	8.0	(4)	9.4	(4)	31.4	(22)	**
社会保険・社会福祉・介護事業 事業所数	2.0	(1)	2.2	(1)	3.2	(3)	-
教育・学習支援業 事業所数	5.7	(3)	7.2	(5)	19.8	(12)	*
娯楽業 事業所数	4.0	(1)	10	(2)	47.4	(24)	*

P-value<0.01:\*\*, <0.05:\*