

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

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。わが国の結核登録患者数分布の特徴として、高年齢層への年齢的偏在と都市部への地域的偏在傾向とが指摘されている。前者はわが国全体における急速な高齢化を反映しており、後者は結核高罹患集団である住所不定者等の社会経済的弱者が、都市部に偏在していることを反映している。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。我々は、2002 年 9 月以降新宿保健所と共同で、新宿区内で新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して、DNA 指紋型分析を実施している。本研究では、本事業で蓄積された情報を用いて、以下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、ある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あった。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と考えられた。②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。③一般住民（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/非菌株クラスタ別に、高罹患率地域の集積性の検証を行うと共に、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 2 km 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。④GIS を利用して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) ①2009 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。③2010 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。

## 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、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。わが国の結核登録患者数分布の特徴として、高年齢層への年齢的偏在と都市部への地域的偏在傾向とが指摘されている。前者はわが国全体における急速な高齢化を反映しており、後者は結核高罹患集団である住所不定者等の社会経済的弱者が、都市部に偏在していることを反映している。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。我々は、2002年9月以降新宿保健所と共同で、東京都新宿区内で新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して、DNA指紋型分析を実施している。本研究では、本事業で蓄積された情報を用いて、以下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。

## B. 研究方法

（1）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。キーワードとして、”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照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結核菌 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、結核菌株クラスタ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。GIS 解析ソフトウェアとしては ArcView ver.10 (ESRI) を使用した。

### ③結核分子疫学情報と GIS を用いた結核菌伝播状況の推定

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。

#### 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。IS6110-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。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。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。

#### ④GIS 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、
- 2) 供給変数：a) 認可結核病床数、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、
- 3) 距離変数：需要と供給間の最大移動距離を30km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。

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、J. 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 2012 年までの新宿区登録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 966 人（国籍・住所不定歴不明 4 人を除く。一般住民 720 人・住所不定者 246 人）

を対象として、菌株クラスタ形成群と菌株クラスタ非形成群とにおける地理的集積性の検討を行った。菌株クラスタ形成率は、一般住民で 37.9% (273/720 人)、住所不定者で 58.1% (143/246 人)であった。菌株クラスタ形成群と非形成群の登録時住所（または日中所在地）分布の地域集積性については、一般住民 (z score -24.0 vs. -35.8) (図 1) と住所不定者 (z score -14.3 vs. -9.5) とで、ともに集積度が高い傾向を認めた。住所不定者においては、菌株クラスタ形成群の方がより集積度が高い傾向を認め (図 2)、日中の主な滞在先が不明な場合に接触者検診実施場所を日中の主な滞在先とみなして分析したが、同様の結果であった。

図1 都市部(新宿区)における結核菌伝播状況と地理的要因との関連についての検討

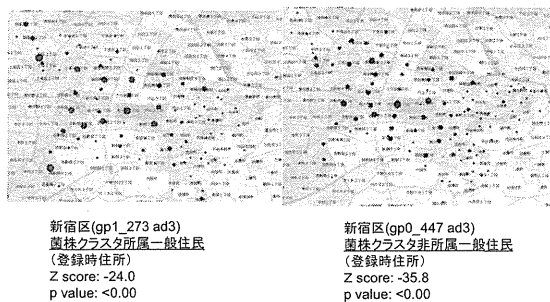
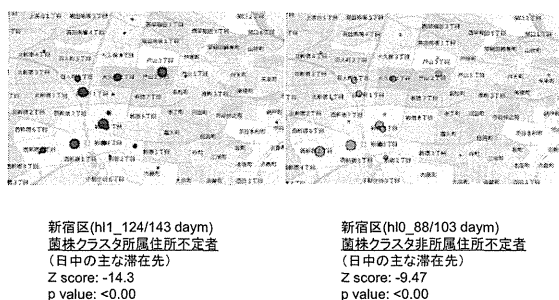


図2 都市部(新宿区)における結核菌伝播状況と地理的要因との関連についての検討



### ③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 2 km 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先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)		
			n=660 n(%)	日本人 n=580 n(%)	外国人 n=80 n(%)	n=648 n(%)	日本人・外国人 一般、不明 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

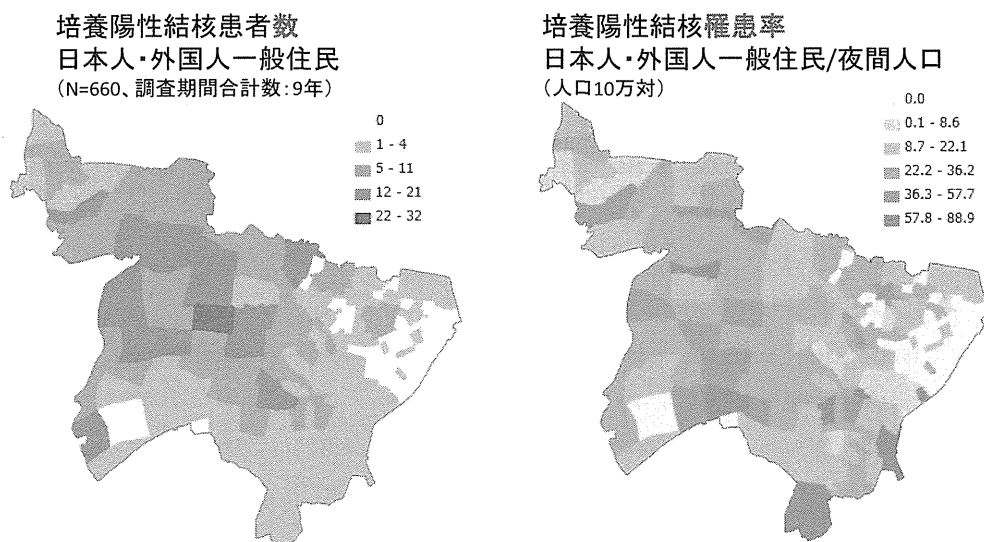
## 各集積地域プロフィール

	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	152	非菌株 クラスター 群	菌株 クラスター 群	151,616	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	152
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

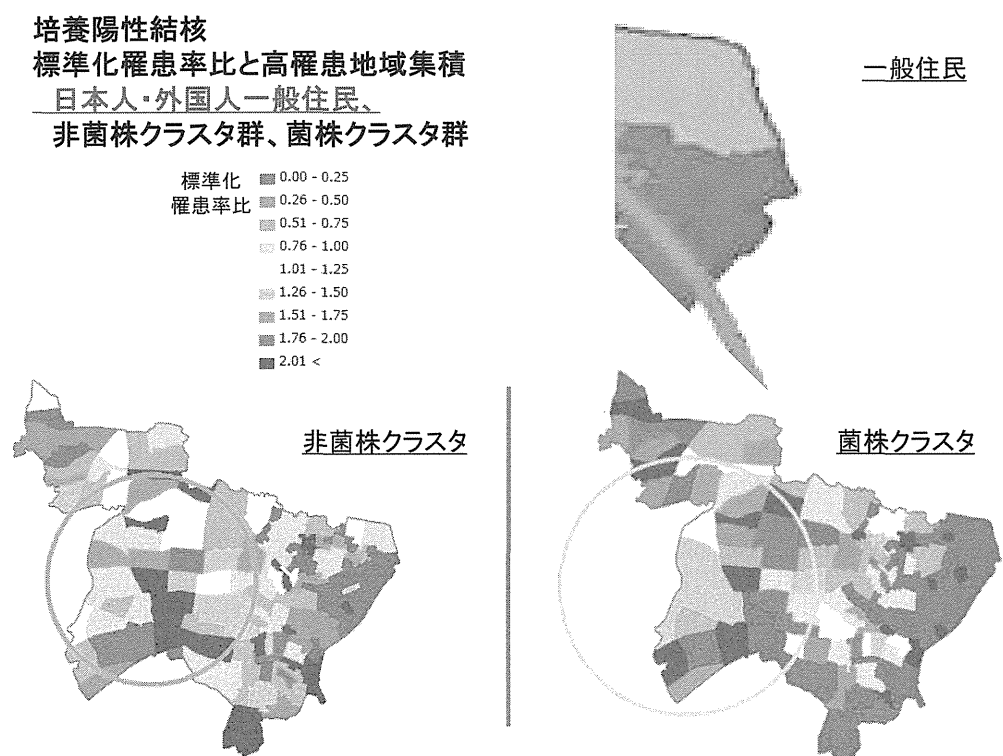
(1) - 1 図 1 - 1

## 【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。

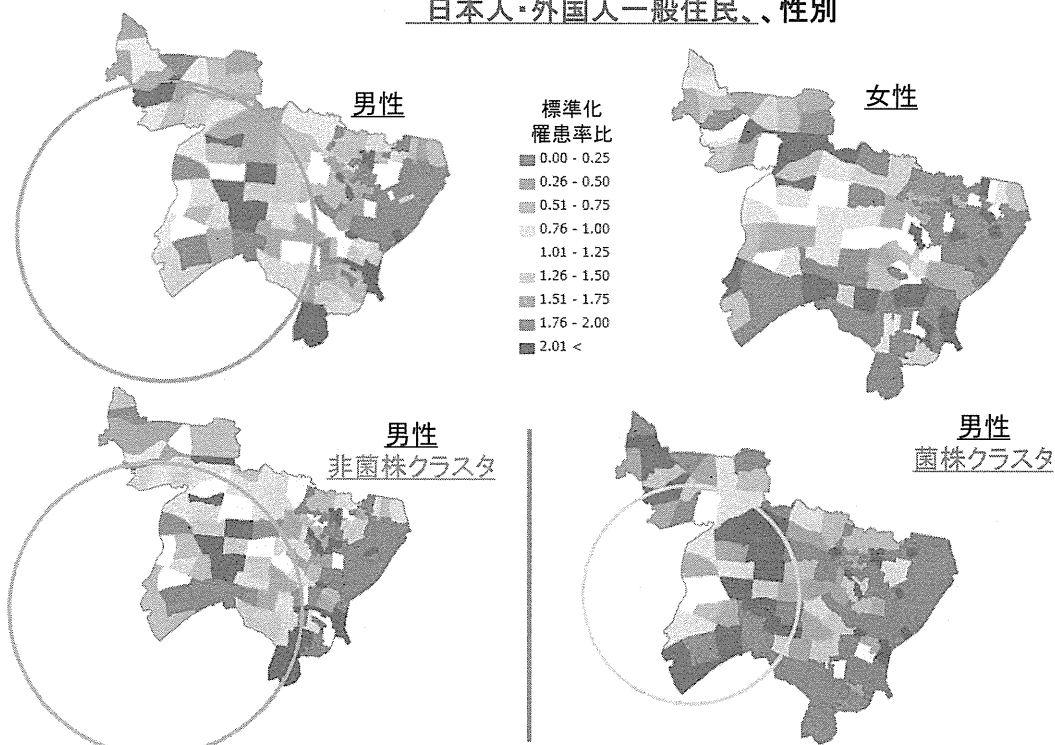


(1) - 1 図 1 - 2



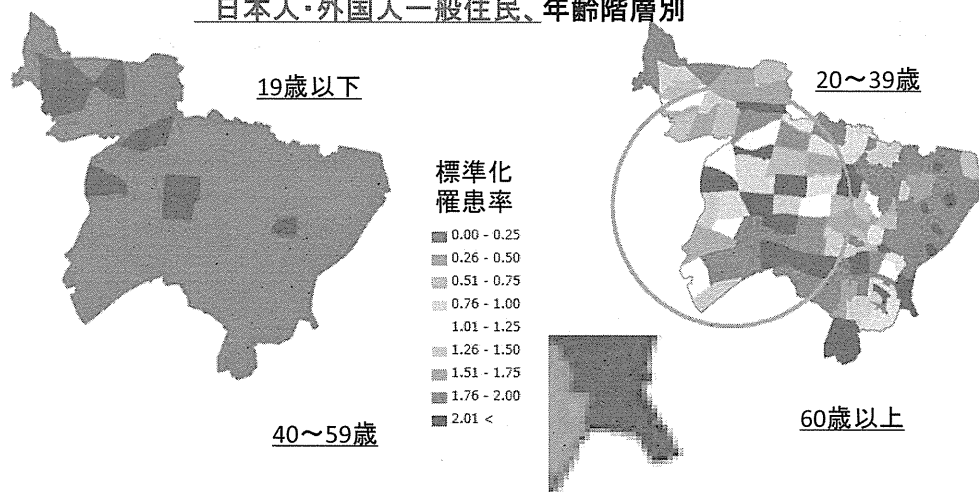
(1) - 1 図 1 - 3

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



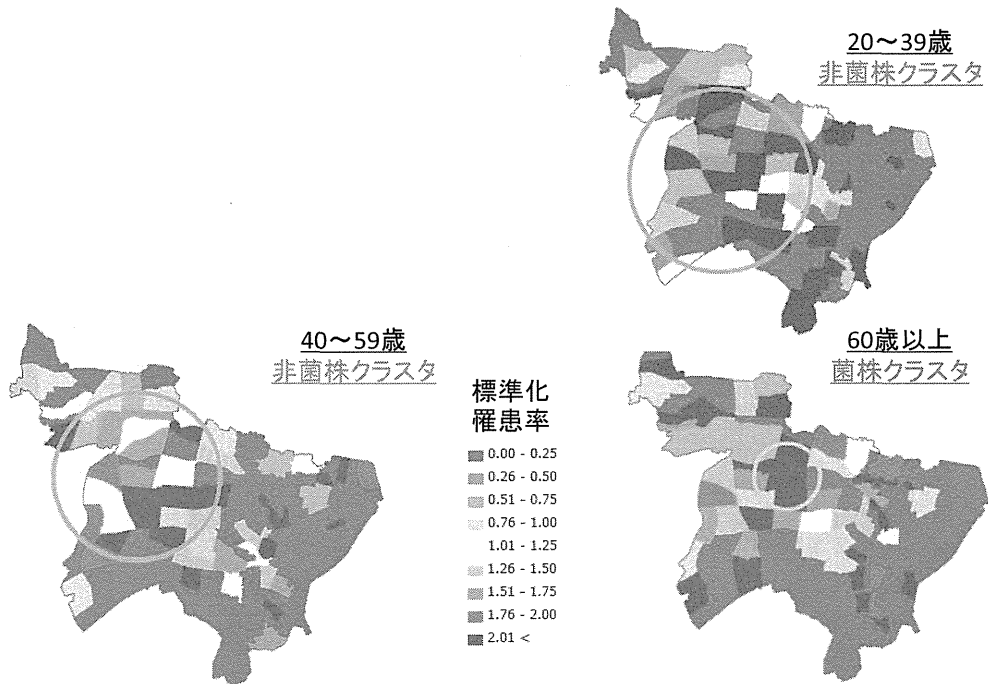
(1) - 1 図 1 - 4

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】

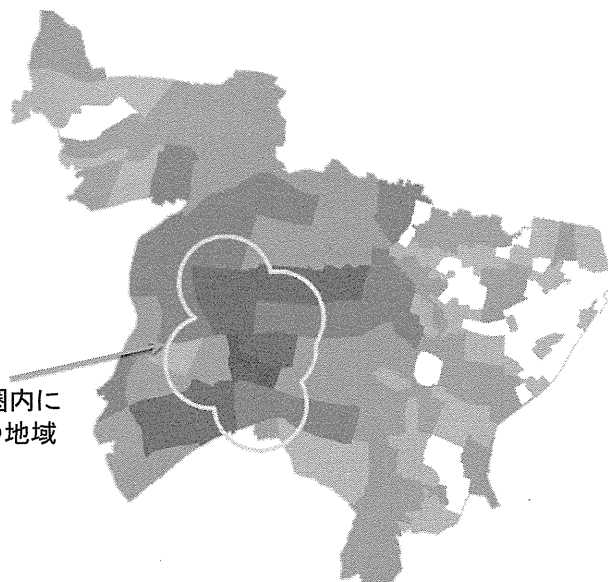
主な滞在場所に基づいたホットスポットと環境要因の検討  
→感染リスクの高い地域の推定を行う。

菌陽性結核患者数  
(日本人・外国人一  
般、住所不定者を含  
む)

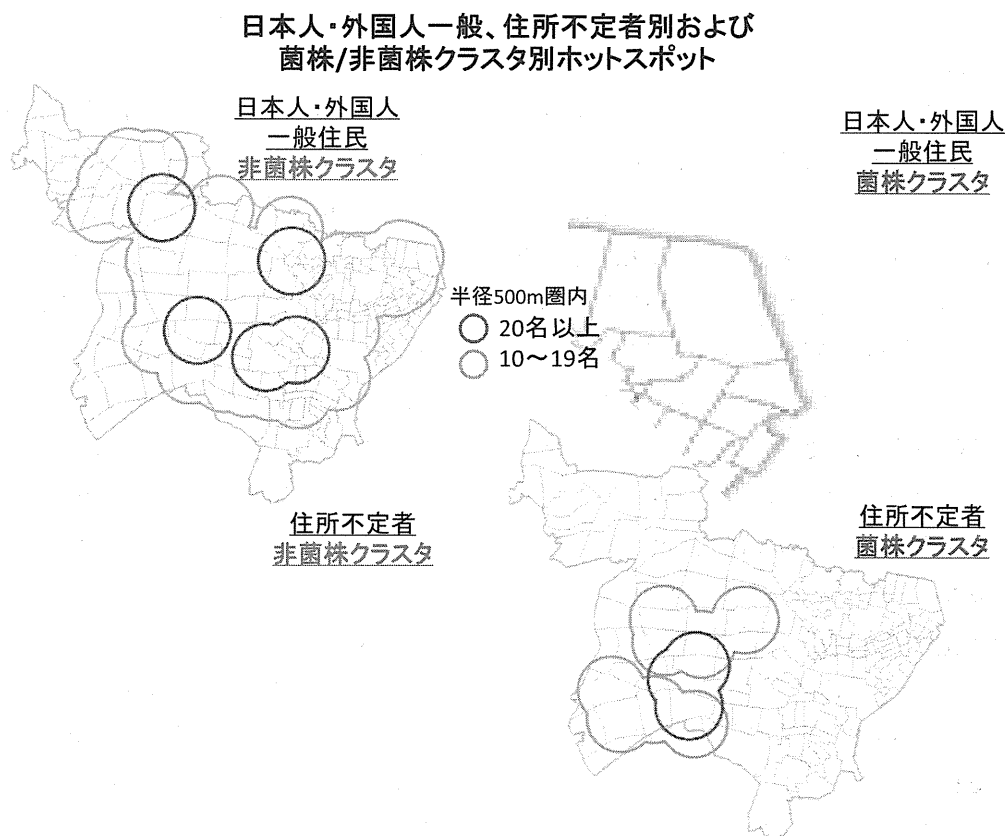
(調査期間合計数)  
N=648

- 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
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:\*

#### ④GIS を利用した日本における結核病床数需給バランス分析

2011 年の全国塗抹陽性結核患者は 8,654 名で、厚労省から認可された結核病床は 6,998 床、感染症病床は 1,717 床、モデル病床は 411 床であった（厚生労働省 H24 年 4 月 1 日現在「第二次感染症指定医療機関の指定状況」）。全国 349 カ所の 2 次医療圏中 178 カ所（51%）で、結核病床が 1 床も無く、38 カ所（10.9%）で結核病床・感染症病床・モデル病床のいずれの病床も無い状況である（図 1）。一方、50 床を越える結核病床を持つ医療圏も 62 カ所（17.8%）あった。供給変数に a) 結核病床のみを採用した場合、スコアの中央値は 0.63 であった。塗抹陽性患者 660 名（7.6%）が報告された 75 医療圏（21.5%）でスコア 0 であり、塗抹陽性患者 897 名（10.4%）が報告された 85 医療圏（24.4%）でスコア 0.2 未満であった（図 2.1・図 2.2、表 1）。一方、b) 全病床を採用した結果、スコアの中央値は 1.01 であった。塗抹陽性患者 90 名（1.0%）が報告された 13 医療圏（3.7%）でスコアは 0 であり、塗抹陽性患者 252 名（2.9%）が報告された 22 医療圏（6.3%）でスコア 0.2 未満であった（図 2.1・図 2.2、表 1）。

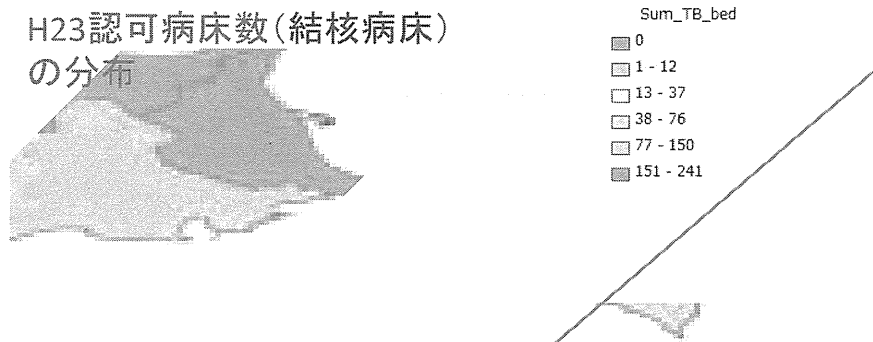
(2) ①新宿登録結核患者から分離培養された結核菌を対象とする遺伝子型分析法の比較検討

IS6110-RFLP 分析・12-JATA VNTR 分析・15-JATA VNTR 分析・17-JATA VNTR 分析・15-Supply VNTR 分析・24-Supply VNTR 分析における菌株型の数は、それ

ぞれ 222、198、214、234（以上 325 株中）、191、195（以上 324 株中）であった（表 1）。菌株クラスタ形成率は、それぞれ 44.9%（43 クラスタに 146 菌株が所属）、50.8%（38 クラスタに 165 菌株が所属）、45.2%（36 クラスタに 147 菌株が所属）、38.2%（33 クラスタに 124 菌株が所属）、52.5%（37 クラスタに 170 菌株が所属）、50.9%（36 クラスタに 165 菌株が所属）で、それぞれ、IS6110-RFLP 分析による菌株クラスタ形成率とで、統計学的な有意差は認められなかった。（n-1）法による推定最近感染発生率（最近、結核感染が発生したと推定される率。[菌株クラスタ所属結核患者合計数からクラスタ数を差し引いた数]を[全体の患者数]で除した率）は、それぞれ 39.1%、34.2%、28.0%、41.0%、39.8% と、15-JATA VNTR 分析及び 17-JATA VNTR 分析とで、IS6110-RFLP 分析による 31.7%と比較して有意差が認められなかった（表 1）。HGDI は、それぞれ 0.995 (IS6110-RFLP)、0.988 (12-JATA VNTR)、0.992 (15-JATA VNTR)、0.994 (17-JATA VNTR)、0.984(15-Supply VNTR)、0.984(24-Supply VNTR) で、12-JATA VNTR・15-Supply VNTR・24-Supply VNTR による HGDI が、他の方法によるものよりも低い傾向を認めた。北京株（142 株）においては、17-JATA VNTR 分析による HGDI が 0.989 で、他の分析方法と比較して、IS6110-RFLP 分析の HGDI 0.993 に、より近似した値を示した（図 1）。また、17-JATA VNTR 分析による菌株クラスタ形成率と推定最近感染発生率においても、IS6110-RFLP 分析の結果と有意差を認めなかった（表 2）。

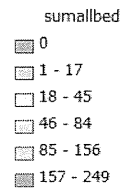
(1) - 2 図1、図2.1、図2. 2

**図1** H23認可病床数(結核病床)の分布



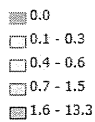
H23認可病床数(結核病床+モデル病床+感染症病床)の分布

データソース: 厚生労働省H24年4月1日現在  
 「第二次感染症指定医療機関の指定状況」  
 感染症病床を有する指定医療機関327医療機関(1,717床)  
 結核病床を有する指定医療機関235医療機関(6,998床)  
 結核患者収容モデル事業を実施する指定医療機関75医療機関(411床)



**【結果】図2.1**

結核病床でのスコア



結核病床+モデル病床+感染症病床でのスコア

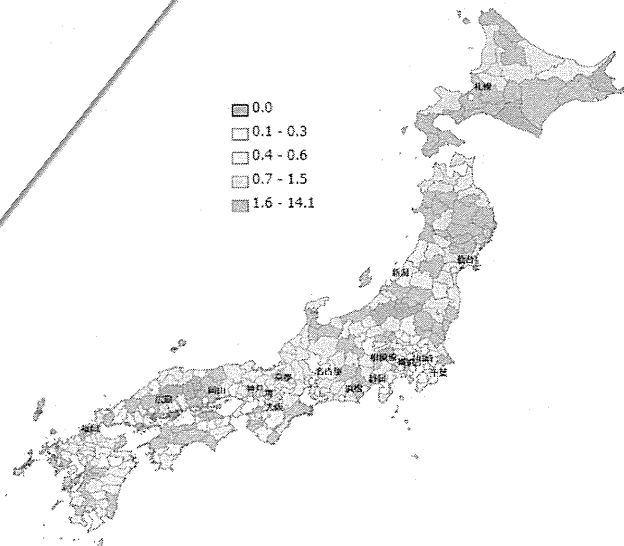
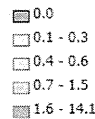
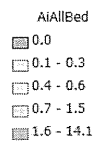
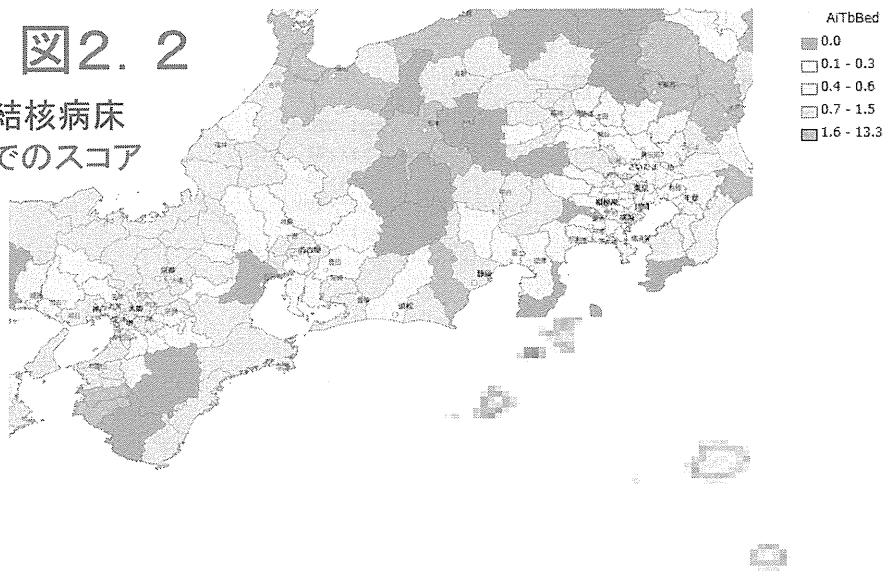




図2.2  
結核病床  
でのスコア



結核病床＋モデル病  
床＋感染症病床での  
Aiスコア

(1) - 2 表1

【表1】低スコア医療圏の内訳

スコア		2次医療圏数		該当2次医療圏内の 塗抹陽性患者数	
0	結核病床のみ	75	21.5%	660	7.6%
	全病床*	13	3.7%	90	1.0%
<0.2	結核病床のみ	85	24.4%	897	10.4%
	全病床*	22	6.3%	252	2.9%
	全数	349	100%	8654	100%

\* 全病床とは結核病床＋感染症病床＋モデル病床

(2) - 1 表1

Table 1 Genotype clustered rate by genotyping method (n=325), Shinjuku City, Tokyo

	RFLP	12 VNTR locus set by JATA (*1)	15 VNTR locus set by JATA (*2)	17 VNTR locus set by JATA (*3)	15 VNTR locus set by Supply (*4)	24 VNTR locus set by Supply (*4)
Total number analysed (N)	325	325	325	325	324	324
Number of genotype clustered strains (n)	146	165	147	124	170	165
Genotype clustered rate (n/N)	44.9%	50.8% n.s.	45.2% n.s.	38.2% n.s.	52.5% n.s.	50.9% n.s.
Number of genotype clustered types (nc)	43	38	36	33	37	36
Genotype clustered rate by (n - 1) method ((n - nc) / N)	31.7%	39.1% *	34.2% n.s.	28.0% n.s.	41.0% *	39.8% *
Number of unique genotype strains (u)	179	160	178	201	154	159
Number of genotypes (nc + u)	222	198	214	234	191	195

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism, VNTR: Variable Numbers of Tandem Repeats, JATA: Japan Anti-Tuberculosis Association

\*1: 12 locus set are composed of Mtub04, MIRU10, Mtub21, Mtub24, QUB11b, VNTR2372, MIRU26, QUB15, MIRU31, VNTR3336, QUB26, and VNTR4156. (Y Murase, *et al.* JMM 2008;57:873-880.)

\*2: 15 locus set are composed of \*1 plus QUB18, ETR A, and QUB11a.

\*3: 17 locus set are composed of \*2 plus VNTR3820 and VNTR4120.

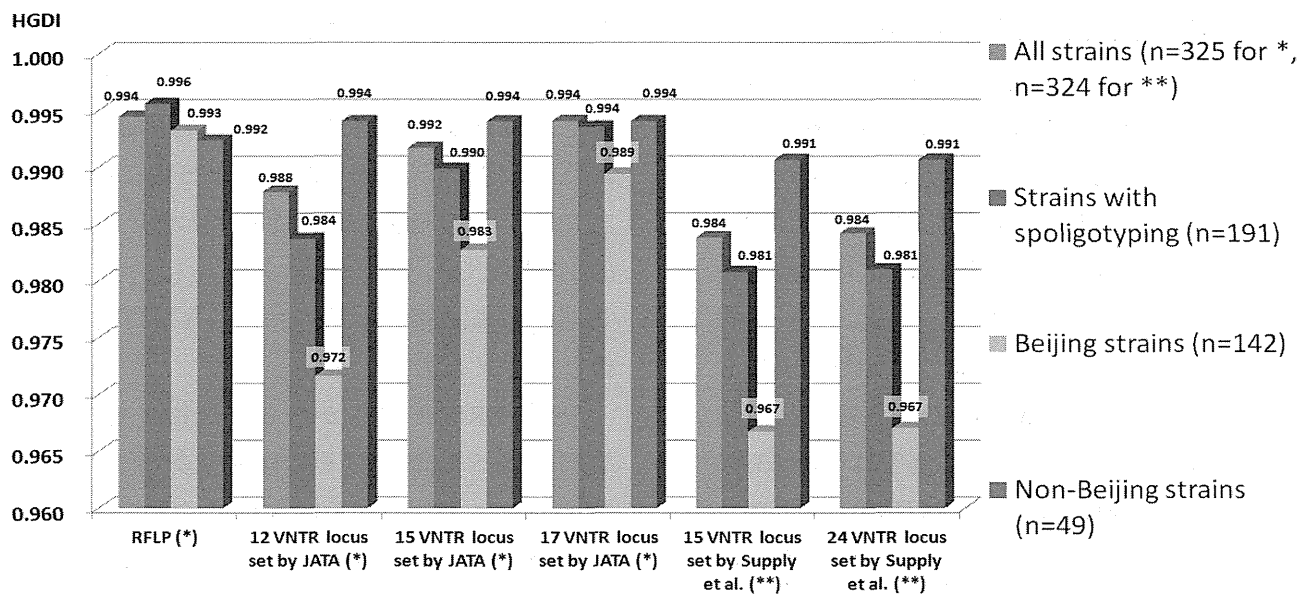
\*4: P Supply, *et al.* JCM 2006;44:p4498-4510. One strain was excluded due to double alleles at a locus.

\*: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P<0.05

n.s.: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P>0.05

☒ 1

Fig. 1 HGDI for each of the VNTR locus sets by Beijing / Non-Beijing pattern, Shinjuku City, Tokyo



HGDI: The Hunter-Gaston Discrimination Index  
 VNTR: Variable Numbers of Tandem Repeats  
 RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism  
 JATA: Japan Anti-Tuberculosis Association

(2) - 1 表 2

Table 2 Genotype clustered rate by genotyping method, strains with spoligotyping analysis (n=191), Shinjuku City, Tokyo

	RFLP			12 VNTR locus set by JATA (*1)			15 VNTR locus set by JATA (*2)			17 VNTR locus set by JATA (*3)			15 VNTR locus set by Supply (*4)			24 VNTR locus set by Supply (*4)		
	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains	All strains	Beijing type strains	Non-Beijing type strains
Total number analysed (N)	191	142	49	191	142	49	191	142	49	191	142	49	191	142	49	191	142	49
Number of genotype clustered strains (n)	69	53	15	89	78	8	81	72	8	67	58	8	101	85	13	98	84	13
Genotype clustered rate (n/N)	36.1%	37.3%	30.6%	46.6%*	54.9%*	16.3% n.s.	42.4% n.s.	50.7%*	16.3% n.s.	35.1% n.s.	40.8% n.s.	16.3% n.s.	52.9%**	59.9%**	26.5% n.s.	51.3%**	59.2%**	26.5% n.s.
Number of genotype clustered types (nc)	22	17	7	23	19	3	23	20	3	21	18	3	27	21	5	26	21	5
Genotype clustered rate by (n-1) method [(n-nc)/N]	24.6%	25.4%	16.3%	34.6%*	41.5%**	10.2% n.s.	30.4% n.s.	36.6%*	10.2% n.s.	24.1% n.s.	28.2% n.s.	10.2% n.s.	38.7%**	45.1%**	16.3% n.s.	37.7%**	44.4%**	16.3% n.s.
Number of unique genotype strains (u)	122	89	34	102	64	41	110	70	41	124	84	41	90	57	36	93	58	36
Number of genotypes (nc + u)	144	106	41	125	83	44	133	90	44	145	102	44	117	78	41	119	79	41

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism, VNTR: Variable Numbers of Tandem Repeats, JATA: Japan Anti-Tuberculosis Association

\*1: 12 locus set are composed of Mtb04, MRU10, Mtb21, Mtb24, QUB11b, VNTR2372, MRU26, QUB15, MRUG1, VNTR2336, QUB26, and VNTR4156. (Y Murase, et al. JMI 2008;57:873-880)

\*2: 15 locus set are composed of \*1 plus QUB18, ETR A, and QUB11a.

\*3: 17 locus set are composed of \*2 plus VNTR3820 and VNTR4120.

\*4: P Supply, et al. JCM 2006;44:p4493-4510. One strain was excluded due to double alleles at a locus.

\*: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P<0.05

\*\* : vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P<0.01

n.s.: vs. the rate with RFLP, Chi-square test, P>0.05

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

今回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 名等)。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、ミャンマーや台湾出身者からは、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(それぞれ 63.6% (7/11), 80.0%(4/5))。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 IS6110-RFLP 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いことが判明した(17.6% vs. 51.5%, p < 0.001)。クラスタに所属しない外国人患者の多くは、母国で受けた感染からの発病であったために、国内地域株と異なる RFLP 型を示したと考えられた。外国人が

含まれるクラスタは、全て日本人との混在型であった。クラスタの詳細を疫学情報と併せて検討したところ、外国人が初発となり日本人へ感染が広がったと疑われたのは 1 事例のみであり、来日後に国内で感染して発病したことが疑われたのは 14 事例であった。

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

IS6110-RFLP 型別が一致した集団発生事例由来 5 株およびその祖先であることが疑われた 3 株の、合計 8 株について 17 loci-VNTR 分析と全ゲノム分析を実施した。この内 6 株は VNTR 型別が完全一致し、2 株では 17loci 中の 16loci が一致しており、これらの菌株群の遺伝学的同一性が高いことが示唆された(表 1)。微少変異が見られた VNTR4120 は変化速度が速いローカスであり、これらの 2 株 (S-917, S-1064) は、集団発生から 8 ヶ月~14 ヶ月後に分離された株であった。8 株の全ゲ

ノム解析結果を参照配列の H37Rv を対照としてマッピングし、株間の SNPs を抽出し (表 2)、この SNPs に基づいて系統樹を作成した (図 1)。集団発生由来株 4 株 (S-845, S-847, S-917, S-932)間の SNPs は

ロであり、遺伝学的に同一クローンと考えられた。集団発生の最後に発生した S-1064 は 2 つの SNPs を獲得しており、前述の集団発生株から派生した株であると考えられた (図 2)。

(2) - 3 表1 集団発生関連8株の17 loci-VNTR分析結果

ID	0424	MIRU10	1955	2074	QUB11b	2372	MIRU26	QUB15	MIRU31	3336	QUB26	4156	1982	ETRA	QUB11a	3820	4120
S-182	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-316	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-845	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-847	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-865	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-932	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	15
S-917	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	16
S-1064	2	3	3	3	3	3	7	4	2	4	8	4	9	4	7	17	16

(2) - 3 表2 8株の全ゲノム比較によって得られたSNPs

Position of H37Rv	H37Rv	Mtb-S182	Mtb-S316	Mtb-S865	Mtb-S845	Mtb-S847	Mtb-S917	Mtb-S932	Mtb-S1064	Variance	mutation
965222	G	G	G	C	G	G	G	G	G	C	nonsynonymous T105S
1494246	C	C	T	C	C	C	C	C	C	T	synonymous
1749581	C	C	C	T	C	C	C	C	C	T	nonsynonymous R630C
2877870	A	G	A	A	A	A	A	A	A	G	nonsynonymous T14A
3286006	G	G	G	A	A	A	A	A	A	A	nonsynonymous A313T
3303258	G	G	G	G	G	G	G	G	A	A	nonsynonymous P331S
3349758	G	G	G	G	G	G	G	G	T	T	nonsynonymous P174T
3997037	C	C	C	T	C	C	C	C	C	T	nonsynonymous G199R