【結論】ホームレス結核患者の失敗中断率は高く、自己退院によるものが多かった。治療成功例では入院のまま治療を完遂することが多く、地域 DOTS につながった例では週 5 日以上の服薬確認を行っても失敗中断率は高く、特に入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例では十分な支援が必要と考えられた。

(4) 結核発病ハイリスク者に対する健診

①あいりん地域における健診

大阪市西成区あいりん地域において、デジタル検診車を用いて結核健診を実施した。2011-13 年のあいりん健診受診者はのべ 8624 名、平均年齢は 62.8±8.3 歳、22-95 歳であった。大部分が男性（8520 名、98.8%）であり、不定住者が 3655 名（47.6%）であった。健診の結果結核の疑いありの者が 178 名（2.1%）であり、精密検査の結果、活動性結核と診断された者は 53 名（0.62%）であった。あいりん健診での患者発見率は大阪市の平成 24 年定期・住民健診発見率 （6 名、0.09%）より有意に高かった（$p<0.001$、χ^2 検定）。

②老人保健施設入所者への健診

大阪市にある老人保健施設 63 施設のうち、健診実施の申出があった施設の入所者を対象として結核健診を実施した。2011-13 年に老人保健施設入所者健診受診者は 4060 名、平均年齢は 84.4±8.5、男性 924 名（22.8%）、女性 3045 名（75.0%）、性別不明 91 名（2.2%）であった。精密検査の結果、活動性結核と診断された者は 3 名（0.074%）であり、大阪市の平成 24 年定期・住民健診発見率 （6 名、0.09%）と比べ有意差を認めなかった（χ^2 検定）。健診受診者の中には数か月以内に胸部 X 線検査を受けている者が含まれており、患者が発見できなかった要因の一つとして考えられた。

(5) ホームレス結核患者の VNTR 解析

【方法】 2010-13 年に登録されたホームレス結核患者のうち VNTR 解析可能であった 113 名（ホームレス群）を対象とした。対照として、2010 年～2013 年に登録された一般結核患者のうち、ホームレスの 113 名と性・年代をマッチングした 226 名（一般群）と比較した。VNTR 解析は、JATA12-VNTR を行い、完全一致した場合には HV4 領域を含む 12 追加領域を解析した。

【結果】 ホームレス群はすべて男性であり、平均年齢は 58.6±8.5 歳（34～81 歳）であった。ホームレス群内で、追加領域を含む 24 領域ですべて一致していたのは 21 名（18.6%）、JATA12 一致かつ追加領域不一致の者は 14 名（12.4%）、JATA12 一致かつ追加領域不明は 24 名（21.2%）、JATA12 不一致の者は 54 名（47.8%）であった。一般群内で、追加領域を含む 24 領域ですべて一致していたのは 27 名（11.9%）、JATA12 一致かつ追加領域不一致の者は 30 名（13.3%）、JATA12 一致かつ追加領域不明は 65 名（28.8%）、JATA12 不一致の者は 104 名（46.0%）であった。

【結論】追加領域を含む 24 領域でのクラスター形成率は、追加領域不明を除くとホームレス群 23.6%、一般群 16.8%であり、ホームレス群で有意に高く、ホームレス群内で感染伝播している可能性が示唆された。

A. 研究目的

(1) 6-17 歳の個別接触者健診におけるｸｫﾝﾃｨﾌｪﾛﾝ TB-2G とﾂﾍﾞﾙｸﾘﾝ反応の有用性に関する研究

6-17 歳の接触者健診におけるｸｫﾝﾃｨﾌｪﾛﾝ TB-2G（QFT）とﾂﾍﾞﾙｸﾘﾝ反応（ツ反）の有用性を検討した。

(2) あいりん地域で登録されたﾎｰﾑﾚｽ肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

あいりん地域において登録されたﾎｰﾑﾚｽ患者の背景を分析し、あいりん地域における結核健診（あいりん健診）受診歴との関連を検討することにより、あいりん健診の評価を行った。

(3) ホームレス結核患者の治療成績に関する検討

ホームレス結核患者の治療成績に関連

する要因と服薬支援の状況について検討した。

(4) 結核発病ハイリスク者に対する健診

大阪市において結核発病のﾊｲﾘｽｸ者に対する結核健診（① あいりん地域における健診、② 老人保健施設入所者への健診）を実施した。

(5) ホームレス結核患者の VNTR 解析

ホームレス患者由来結核菌株の VNTR 解析をすることにより、国内での伝播状況を考察した。

B. 研究方法

(1) 6-17 歳の個別接触者健診におけるｸｫﾝﾃｨﾌｪﾛﾝ TB-2G とﾂﾍﾞﾙｸﾘﾝ反応の有用性に関する研究

2008 年 5 月から 2010 年 12 月まで大阪市において個別接触者健診を実施した 6-17 歳の接触者のうち、QFT およびツ反（QFT/ツ反）を併用して感染診断を行った 232 名を対象とした。①QFT/ツ反と感染リスクとの関連、②QFT とツ反の一致率、③QFT/ツ反と潜在性結核感染症（LTBI）治療適応の有無との関連を検討した。

(2) あいりん地域で登録されたﾎｰﾑﾚｽ肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

2009-11 年に登録されたあいりん地域のﾎｰﾑﾚｽ結核患者 211 名のうち、肺結核および結核性胸膜炎と診断された 204 名（すべて男性） を対象とした。あいりん健診を 1 年以内に受診しているか否かで 2 群に分け、年齢・糖尿病の有無・発見方法・症状の有無・胸部 X 線（空洞の有無、拡がり）・喀痰塗抹検査について分析した。

(3) ホームレス結核患者の治療成績に関する検討

2007-9 年の大阪市におけるホームレスの結核新登録患者 433 例を対象とした。治療成績 に関連する要因として,入院期間、外来治療予定期間,DOTS の型等を検討した。対照として大阪市 における 2007~9 年のホームレス以外の肺結核新登録患者 3047 例を用いた。

(4) 結核発病ハイリスク者に対する健診

①あいりん地域における健診

大阪市西成区あいりん地域において、デジタル検診車を用いて 2011-13 年に結核健診を実施した。

②老人保健施設入所者への健診

大阪市にある老人保健施設 63 施設のうち、健診実施の申出があった施設の入所者を対象として、2011-13 年に結核健診を実施した。

(5) ホームレス結核患者の VNTR 解析

2010-13 年に登録されたホームレス結核患者のうち培養陽性者は 145 名であり、うち VNTR 解析可能であったのは 114 名（78.6%）であった。そのうち PCR 増幅不良であった 1 名を除く 113 名（ホームレス群）を対象とした。対照として、2010 年～2013 年に登録された一般結核患者のうち、ホームレスの 113 名と性・年代をマッチングした 226 名（一般群）と比較した。VNTR 解析は、JATA12-VNTR を行い、完全一致した場合には HV4 領域を含む 12 追加領域を解析した。

C. 結果

(1) 6-17 歳の個別接触者健診におけるｸｫﾝﾃｨﾌｪﾛﾝ TB-2G とﾂﾍﾞﾙｸﾘﾝ反応の有用性に関する研究

①QFT/ツ反と感染リスクとの関連

QFT は接触状況、胸部レントゲン検査（X-P）上空洞の有無と、ツ反発赤径カットオフ値 20mm および 30mm は接触状況、喀痰塗抹検査と有意に関連していた。

②QFT とツ反の一致率

6-11 歳の群では QFT とツ反発赤径カットオフ値 30mm の κ 係数は 0.49 と中等度の一致率であった。

③QFT/ツ反と LTBI 治療の適応との関連

6-11 歳の QFT 陰性者では、ツ反発赤径 30mm 以上であっても 14 例中 7 例（50%）は LTBI 治療の適応とならなかった。

(2) あいりん地域で登録されたﾎｰﾑﾚｽ肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

1 年以内のあいりん健診受診歴（健診歴）あり群は 68 名、健診歴なし群は 136 名であった。平均年齢は、健診歴あり群 59.0±8.4 歳、健診歴なし群 60.2±9.8 歳であり

有意差を認めなかった。救急搬送され結核診断に至る例は、健診歴あり群(2名、3%)は、健診歴なし群（39名、29%）に比べて有意に少なかった（$p<0.001$）。胸部X線上空洞の有無については明らかな差はなく、拡がり1および2の者の割合は、健診歴あり群（59名、92%）は健診歴なし群（87名、69%）に比べ有意に多かった（$p<0.001$）。喀痰塗抹検査の結果は、健診歴あり群で健診歴なし群より菌量が少ない傾向がみられたが有意差はなかった。

(3) ホームレス結核患者の治療成績に関する検討

（治療成功と失敗中断における服薬支援等の状況）

治療成功は311例で219例(70.4%)が院内DOTSにて入院のまま治療を終了した。失敗中断は48例で35例(72.9%)は自己退院であった。肺結核患者における失敗中断率はホームレス結核患者が11.0%であり、ホームレス以外の結核患者の6.5%に比べて有意に高かった($p<0.001$)。

（地域DOTSと治療成績）

地域DOTS実施は102例で、週5日以上の服薬確認は66例(64.7%)と最も多くを占めたが、失敗中断は10例(9.8%)であった。入院および外来治療予定期間と治療成績では、入院期間は脱落中断が2.0±1.6か月、治療成功が4.4±2.5か月であり、外来治療予定期間は脱落中断が7.9±2.7か月、治療成功が3.6±2.1か月であり、入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例で脱落中断が有意に多かった($p<0.01$)。

(4) 結核発病ハイリスク者に対する健診

①あいりん地域における健診

2011-13年のあいりん健診受診者はのべ8624名、平均年齢は62.8±8.3歳、22-95歳であった。大部分が男性(8520名、98.8%)であり、不定住者が3655名（47.6%）であった。健診の結果結核の疑いありの者が178名（2.1%）であり、精密検査の結果、活動性結核と診断された者は53名(0.62%)であった。

②老人保健施設入所者への健診

2011-13年の老人保健施設入所者健診受診者は4060名、平均年齢は84.4±8.5、男性924名(22.8%)、女性3045名(75.0%)、性別不明91名（2.2%）であった。精密検査の結果、活動性結核と診断された者は3名（0.074%）であった。

(5) ホームレス結核患者のVNTR解析

ホームレス群はすべて男性であり、平均年齢は58.6±8.5歳(34～81歳)であった。ホームレス群と性・年代を一致させた一般群の平均年齢は58.8±10.8歳（34～81歳）であった。

ホームレス群内で、追加領域を含む24領域ですべて一致していたのは21名（18.6%）、JATA12一致かつ追加領域不一致の者は14名（12.4%）、JATA12一致かつ追加領域不明は24名（21.2%）、JATA12不一致の者は54名（47.8%）であった。

一方一般群内で、追加領域を含む24領域ですべて一致していたのは27名（11.9%）、JATA12一致かつ追加領域不一致の者は30名（13.3%）、JATA12一致かつ追加領域不明は65名（28.8%）、JATA12不一致の者は104名（46.0%）であった。

JATA12でのクラスター形成率を2群で比較すると、ホームレス群52.2%、一般群54.0%であり有意差を認めなかった。追加領域を含む24領域でのクラスター形成率は、追加領域不明を除くと、ホームレス群23.6%、一般群16.8%であり、ホームレス群で有意に高かった。

D. 考察

(1) 6-17歳の個別接触者健診におけるｸｫﾝﾃｨﾌｪﾛﾝTB-2Gとﾂﾍﾞﾙｸﾘﾝ反応の有用性に関する研究

今回われわれが行った接触者健診では、6-11歳のQFT陽性率は9.3%、12-17歳は8.7%と有意差は見られなかった。また感染源患者が喀痰塗抹陽性の同居者に限ると、6-11歳の群では50例中12例（24%）が、12-17歳の群では52例中8例（15%）が陽性であった。これはSepkowitzら[19]が調査した、家庭内に塗抹陽性患者が存在したBCG未接種乳幼児のツ反陽転率に基づく推定感染率30～50%より低かった。これらの結果より6-17歳の接触者健診においてQFTの感度は十分ではなく、感染リスクと

合わせて総合的に検討し感染判断を行う必要性が示唆された。

今回の検討では、塗抹陽性の感染源患者と接触した6-11歳において、14例中7例がツ反発赤径30mm以上であるがQFT陰性のためLTBI治療の適応とならなかった。またツ反発赤径20、30mmをカットオフ値とした場合、感染リスクとの関連がみられた。ツ反発赤径30mmをカットオフ値とした場合、過剰なLTBI治療を避けることができると思われるが、感染リスクとの関連のある発赤径20mm台のLTBI患者が治療を受ける機会を失う可能性がある。QFTの感度不良、ツ反の陽性的中率の向上の可能性を鑑み、6-11歳に対する接触者健診についてはQFT陰性かつツ反発赤径30mm以上の場合、感染リスクや同程度の接触状況の者の健診結果を合わせて総合的にLTBI治療の適応を判断し、濃厚接触者については発赤径20mm台の者についてもLTBI治療を考慮することが望ましいと考えられた。

(2) あいりん地域で登録されたﾎｰﾑﾚｽ肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

1年以内にあいりん健診を受診したことのあるﾎｰﾑﾚｽ肺結核・結核性胸膜炎患者は、救急搬送され結核と診断される例が有意に少なく、より軽症で発見される傾向にあった。1年ごとのあいりん健診受診が結核の早期発見に寄与していたと考えられた。

(3) ホームレス結核患者の治療成績に関する検討

治療成功例では入院のまま治療を完遂することが多く、地域DOTSにつながった例では週5日以上の服薬確認を行っても失敗中断率は高く、特に入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例では十分な支援が必要と考えられた。

(4) 結核発病ハイリスク者に対する健診

①あいりん地域における健診

2011-13年のあいりん地域における結核健診での患者発見率は53名（0.62%）であり、大阪市の平成24年定期・住民健診発見率（6名、0.09%）より有意に高かった（$p<0.001$、χ^2検定）。あいりん健診での患者発見率は高く、今後も健診を継続する必要がある。

②老人保健施設入所者への健診

2011-13年の老健施設入所者への結核健診での患者発見率は3名（0.074%）であり、大阪市の平成24年定期・住民健診発見率（6名、0.09%）と比べ有意差を認めなかった（χ^2検定）。健診受診者の中には数か月以内に胸部X線検査を受けている者が含まれており、患者が発見できなかった要因の一つとして考えられた。

(5) ホームレス結核患者のVNTR解析

ホームレス群と性・年代を一致させた一般群では、追加領域を含む24領域完全一致率はホームレス群で有意に高く、一般患者に比べてホームレス内で感染伝播している可能性が示唆された。

E. 結論

(1) 6-17歳の個別接触者健診におけるｸｫﾝﾃｨﾌｪﾛﾝTB-2Gとﾂﾍﾞﾙｸﾘﾝ反応の有用性に関する研究

接触者健診の対象者が6-11歳の場合、QFTとツ反を併用して感染診断を行い、QFT陰性かつツ反発赤径30mm以上の場合、感染リスク（接触状況や初発患者のX-P上空洞の有無、喀痰塗抹検査、咳の持続期間）や同程度の接触状況の者の健診結果を合わせて総合的にLTBI治療の適応を判断し、濃厚接触者については20mm台の者についてもLTBI治療を考慮することが必要であると考えられた。12-17歳の接触者については、BCG接種の影響がより多く認められる可能性があり、ツ反の結果は慎重に評価する必要があると考えられた。

(2) あいりん地域で登録されたﾎｰﾑﾚｽ肺結核・胸膜炎患者の重症度に関する検討

ﾎｰﾑﾚｽ肺結核・結核性胸膜炎患者204名において、1年以内にあいりん健診を受診したことのあるﾎｰﾑﾚｽ肺結核・結核性胸膜炎患者は、救急搬送され結核と診断される例が有意に少なく、より軽症で発見される傾向にあった。1年ごとのあいりん健診受診が結核の早期発見に寄与していたと考えられた。

(3) ホームレス結核患者の治療成績に関する

検討

ホームレス結核患者の失敗中断率は高く、自己退院によるものが多かった。治療成功例では入院のまま治療を完遂することが多く、地域 DOTS につながった例では週 5 日以上の服薬確認を行っても失敗中断率は高く、特に入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例では十分な支援が必要と考えられた。

(4) 結核発病ハイリスク者に対する健診

①あいりん地域における健診

2011-13 年のあいりん地域における結核健診での患者発見率は 53 名（0.62%）であり、大阪市の平成 24 年定期・住民健診発見率（6 名、0.09%）より有意に高かった。あいりん健診での患者発見率は高く、今後も健診を継続する必要がある。

②老人保健施設入所者への健診

2011-13 年の老健入所者への結核健診における結核発見率は 3 名（0.074%）であり、大阪市の平成 24 年定期・住民健診発見率（6 名、0.09%）と比べ有意差を認めなかった（χ^2 検定）。健診受診者の中には数か月以内に胸部 X 線検査を受けている者が含まれており、患者が発見できなかった要因の一つとして考えられた。

(5) ホームレス結核患者の VNTR 解析

VNTR 24 領域一致率は、ホームレス群 23.6%、一般群 16.8%とホームレス群が有意に高く、一般患者に比べてホームレス群内で感染伝播している可能性が示唆された。

F. 研究発表

松本健二、辰巳朋美、有馬和代、他： 環境要因が影響した結核集団感染の 1 例．結核．2011；86：487-491.

松本健二、邊千佳、田中さおり、他：ホームレス結核患者の自己退院に関する検討．結核．2011；86：815-820.

小向潤、松本健二、富原亜希子、他：6～17 歳の個別接触者健診におけるｸｫﾝﾃｨﾌｪﾛﾝ TB-2G とﾂﾍﾞﾙｸﾘﾝ反応の有用性に関する研究．結核．2011；86：847-856.

松本健二、三宅由起、有馬和代、他：接触者健診における発病例の検討． 結核．2012；87：35-40.

松本健二、有馬和代、小向潤、他： 大阪市における結核患者と喫煙． 結核．2012；87：541-547.

松本健二、小向潤、吉田英樹、他：大阪市における喀痰塗抹陽性肺結核患者の DOTS 実施状況と治療成績．結核．2012；87：737-741.

小向潤、松本健二、廣田理、他：接触者健診におけるクォンティフェロン TB ゴールド判定保留の取扱い． 結核．2013；88：301-304.

松本健二、小向潤、笠井幸、他：ホームレス結核患者の服薬支援と治療成績． 結核．2013；88：659-665.

＜研究協力者＞

小向潤、津田侑子、邊千佳、田中さおり、富原亜希子、三宅由起、辰巳朋美、有馬和代、河内正美、櫻井理恵、坂田佳代、浅野瑞穂、笠井幸、笹壁雅代、古川香奈江、齊藤和美、池田暁美、冨森由紀恵、足立礼子、岸田正子、蕨野由佳里、森河内麻美、團野桂、甲田伸一：大阪市保健所
寺川和彦：大阪市健康局
和田崇之、山本香織、小笠原準、長谷篤：大阪市立環境科学研究所
田丸亜貴：大阪府立公衆衛生研究所感染症部
有川健太郎、岩本朋忠：神戸市環境保健研究所微生物部
松本智成：大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部
吉田志緒美:NHO 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター
山下真理子、松林恵介、藤山理世、白井千香：神戸市保健所
池田雄史、伊藤正寛：京都市保健所
田谷奈津世、森國悦：東大阪市保健所
藤井史敏：堺市保健所
平光良充、氏平高敏：名古屋市衛生研究所
伊藤友絵：名古屋市健康福祉局健康部
下内昭：結核予防会結核研究所、西成区結核対策特別顧問

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）

総合研究報告書

N．大都市圏における分子疫学調査の有効性に関する研究

分担研究者　　貞升 健志　（東京都健康安全研究センター）

研究要旨

日本における結核罹患率は漸次減少傾向にあるものの、都市部における減少は鈍化傾向にあり、東京都の結核罹患率は全国平均に比べ高い状況にある。東京都は人口密度が高く、多種多様な施設が密集して存在していることから、従来の接触者健診に加え、結核菌の効果的な収集ならびに分子疫学手法を用いた解析手法により、事例を関連付けていくことが、罹患率減少に向けた具体策の一つとして重要と考えられている。

2011－2013 年に都内において分離された薬剤耐性結核菌 82 株を解析した結果、40.2%が SM 耐性であり、SM+INH 耐性が 22.0%、INH 耐性が 15.9%を占めた。JATA12 を含む VNTR 法（24 領域）を用い解析した結果、JATA12 では一致しても 24 領域では一致しない株が多く存在していることが明らかとなった。また、VNTR の標準化を目指し、関東甲信静支部地方衛生研究所に VNTR 用蛍光プライマーセット（24 領域）および結核菌 DNA を送付し、精度管理を実施した。

背景

東京都における結核罹患率は年々減少しているものの、平成 11 年度以降、全国平均に比べて高い状況が続いている。そのため、抜本的かつ継続的な結核対策の実施が重要である。

東京都では住宅が密集し、多くの繁華街をかかえ、外国人も多く、簡易宿泊施設も多数存在している。そのため、通常の疫学調査では明らかにならない広域な感染事例も多く存在していることが懸念されている。

そこで、このような事例の疫学調査を実施し、効果的な接触者健診に繋げていくためには、分子疫学手法を用いた結核菌の解析が重要なキーとなると考えられる。

東京都では2012年9月より結核菌遺伝子解析を Restriction Fragment Length Polymorphism（RFLP）法から Variable Numbers of Tandem Repeat（VNTR）法（24 領域）に変更し、通常検査で使用している。

A．研究目的

大都市圏における有効な結核菌分子疫学調査の実施を目的として、VNTR 法を中心とした分子疫学解析をスタンダード化し、広く実用化することを目的とする。加えて、都内で分離された薬剤耐性結核菌について薬剤感受性検査ならびに VNTR 検査を実施し、VNTR 法の有効性を検証していくとともに、都内で流行している株の遺伝子学的特徴を継続して調査する。

B．研究方法

1．結核菌株の収集と VNTR 解析

(1)結核菌の収集

2011 年から 2013 年に都内保健所より東京都健康安全研究センターに薬剤耐性結核菌として搬入された 82 株、さらに、2013 年に遺伝子解析を目的に搬入された結核菌 136 株を対象とした。

(2) 薬剤感受性試験

液体培地に接種した菌を、McFarland No.1 の濃度まで培養し、ブロスミック

MTB-1 法（極東製薬）を用いて最小発育阻止濃度（MIC 値）を調べた。使用した薬剤はストレプトマイシン（SM）、エタンブトール（EMB）、カナマイシン（KM）、INH（イソニアジド）、リファンピシン（RFP）、リファブチン（RBT）、レボフロキサシン（LVFX）、スパフロキサシン（SPFX）、シプロフソキサシン（CPFX）である。

（3）DNA の抽出

結核菌を小川培地から回収し、80℃で 20 分間加熱処理後、プロテイナーゼ K・SDS・フェノール・クロロフォルム法で各菌株から DNA を抽出した。

（4）VNTR 法

多重反復配列領域のうち、MIRU 6 領域（4、10、16、26、31、40）、ETR 2 領域（A、C）、QUB 8 領域（11a、11b、15、18、26、3232、3336、4156）、VNTR2372、VNTR3820、VNTR4120、Mtub の 5 領域（04、21、24、30、39）の計 24 領域（JATA12 を含む）について、それぞれの領域特有のプライマーを用いた PCR 法で増幅後、Applied Biosystems genetic analyser3130 を用い PCR 産物の DNA サイズおよび反復数を調べた。

なお、各領域における反復数の計測および JATA12-VNTR 解析は、和田らの方法（結核，85,845-852,2010、88,393,2013）に準拠した。

2．VNTR 法の標準化に向けた取組

近年、VNTR 法は JATA12 をベースに追加領域を加えた 18-24 領域の解析が行われている。しかしながら、高度変異領域等の分子量の大きい領域は PCR 終了後のアガロースゲル電気泳動での解析が不十分な場合があるため、シーケンサーを用いた正確な定量値の測定が重要と考えられる。

今回、関東甲信静支部の地方衛生研究所に呼びかけ、VNTR プライマーの配布および精度管理への参加を希望した 8 地方衛生研究所を対象に、VNTR 精度管理（分子量の定量を目的とする）を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究活動では患者の個人が特定される資料検討は行わないため、倫理委員会に諮ることは不要と考えた。

C．研究結果

1．薬剤耐性結核菌株の VNTR 解析

2011 年-2013 年に分離された結核菌 82 株の各薬剤に対する耐性は、SM 耐性が 40.2% と最も多く、次に SM+INH 耐性（22.0%）、INH 耐性（15.9%）であった（図 1）。

SM 耐性株は和田らの JATA12-VNTR 分類で J12-0006（M 株）、J12-0033、J12-0030 に分類されたが（図 2）、分類に当てはまらない株もあり、都内で流行する SM 耐性株には M 株を含む多様な種が存在することが明らかになった。

2．都内結核菌株の JATA12-VNTR 解析

2013 年に分離された 136 株について、同様に JATA12 型別を実施した結果（図 3）、46 株（33.8%）については和田らの分類型のいずれかに合致した。しかしながら、それ以外の株は当てはまらなかった。

また、JATA12 で同一であっても、24 領域の解析では、複数の領域（QUB3232、VNTR3820、VNTR4120 等）でリピート数が異なる株があり（図 4）、解像度においては 24 領域の方が優れていること、由来が異なる株である可能性が示唆された。

3．VNTR 法の標準化に向けた取組

VNTR 法の標準化に向け、関東甲信静支部の地方衛生研究所の結核検査担当者にアナウンスした結果、8 ヶ所の地方衛生研究所

がプライマーの配布および精度管理の参加を希望した。計8地方衛生研究所に24領域の蛍光プライマーペア（図5）およびH37Rvを含む4菌株のDNAを送付した。

結果の提出については24領域の各遺伝子増幅サイズ(分子量)を問う形式とした。その結果、4株とも24領域の一致率は62.5%以下となった。

D．考察

今回、都内保健所より検査を依頼され、搬入された薬剤耐性結核菌について、薬剤感受性検査ならびに遺伝子型別検査を実施した。その結果、各薬剤耐性株の中で遺伝子学的に同様のクラスタは存在するが、24領域で一致する株は少なく、同一型の菌が蔓延しているのではなく、遺伝子学的には多様であると思われた。今後も継続して調査を実施し、都内における分布状況を明らかにしていく必要がある。

東京都においては、2012年9月にRFLP法からVNTR24を用いた遺伝子解析に変更した。VNTRの利点としては、デジタルデータであるため、近隣県とのデータの交換が容易である点が挙げられる。

一方で、VNTR基準法としては、わずかにVNTRハンドブック（地域保健推進事業「地方衛生研究所の検査研究機能の強化及び疫学情報連携ネットワークの構築」）が出ているのみであり、各施設間のデータ交換のためには、同等の精度に基づいた試験検査が重要となる。

今回、同じプライマー、結核菌DNAを配布し、増幅サイズを調査する精度管理の実施（分子量の定量）を計画した。結果として、8地方衛生研究所が参加し、一致率は62.5%以下であった。合致しなかった理由として、多くの施設がまだシーケンサーを用いたVNTR手法に慣れていない点が挙げられ、今後も継続して実施していくことで、施設間の技術・習熟度の差を無くすことができ、VNTR検査情報の共有化、相互利用、データベース化等の方向性が見えてくるものと考えている。

E．結論

都内において分離された薬剤耐性結核菌株82株を収集し、薬剤感受性検査およびVNTR法（JATA12を含む24領域）を用い解析した結果、耐性株の遺伝子型は多様であった。

関東甲信静支部の8地研を対象としたVNTR精度管理（分子量の定量）を実施した結果、一致率は62.5以下であった。

G．研究発表

論文発表

(1) 向川　純、山本宣和、三宅啓文、福田貢、貞升健志、甲斐明美：薬剤耐性結核菌の遺伝子型と薬剤感受性検査成績（平成22年度），東京都健康安全研究センター年報，62，79-84，2011（東京）

学会発表

(1) 向川　純、三宅啓文、貞升健志、中西好子：東京都における第三世代結核菌感染診断用インターフェロンγ測定検査への移行に関する取り組み，第159回日本結核病学会関東支部会，2011（東京）

(2) 向川　純、三宅啓文、貞升健志、中西好子：集団感染疑い事例の分子疫学的解析におけるVNTR法の検討，第86回日本結核病学会総会，2011（東京）

(3) 三宅啓文、向川　純、貞升健志、藤田明：結核疑い患者におけるクォンティフェロンTBゴールドとELISPOT法の比較検討、第87回日本結核病学会総会，2012（広島）

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

特許取得、実用新案登録なし

研究協力者

向川　純、山本 宣和、岩越 一之、甲斐 明美、

住友 眞佐美（東京都健康安全研究センター）

横山 栄二（千葉県衛生研究所）

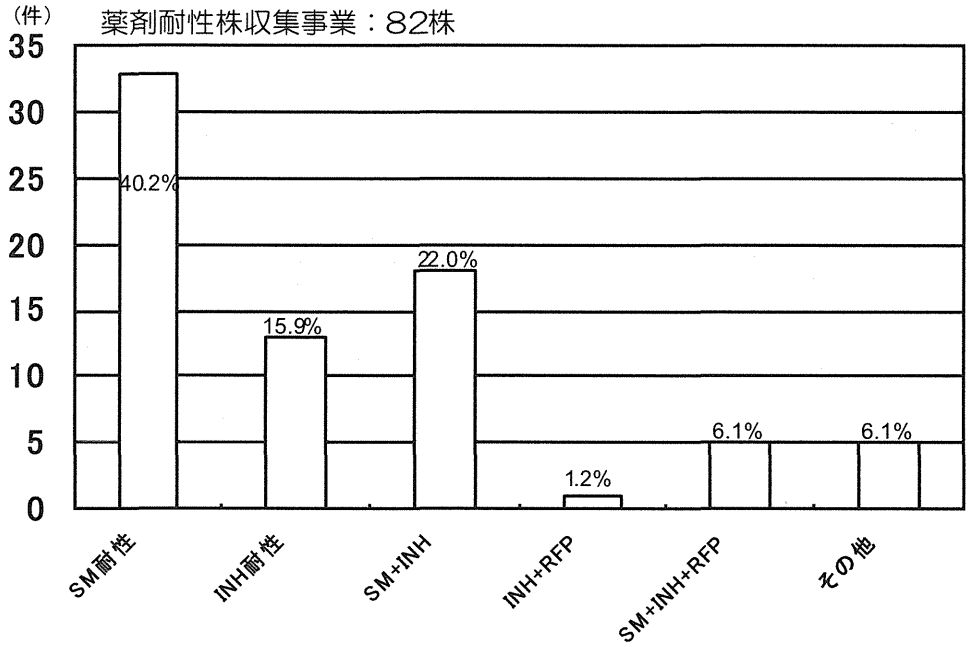


図１ 東京都内における薬剤耐性結核菌と遺伝子型分布
（2011-2013年）

	J02	J07	J09	J01	J03	J05	J11	J12	J04	J08	J10	J06	
Strain	MIRU 10	MIRU 26	MIRU 31	Mtub 04	Mtub 21	QUB 11b	QUB 26	QUB 4156	Mtub 24	QUB 15	QUB 3336	VNTR2 372	JATA12型別
SM1	3	7	5	4	4	8	8	3	3	4	7	3	J12-0006
SM2	3	7	5	4	4	8	8	3	3	4	7	3	J12-0006
SM3	2	5	2	5	0	4	9	3	3	4	12	2	
SM4	3	7	4	3	4	5	9	4	3	2	14	3	J12-0033
SM5	3	5	5	3	3	7	2	5	4	5	4	N.D	
SM6	5	5	2	1	2	5	4	4	4	4	6	3	
SM7	3	7	4	4	0	3	8	4	3	4	1	3	J12-0030
SM8	3	7	4	4	0	3	8	4	3	4	1	3	J12-0030
SM9	3	7	5	5	3	6	7	5	3	4	8	3	
SM10	3	7	4	1	3	7	8	5	3	4	7	3	

図２ 東京都内で分離されたSM耐性結核菌の遺伝子型
（2013年）

2013年136株中46株が型別可能（33.8%）

J12-0001	9	J12-0013	1
J12-0002	2	J12-0014	1
J12-0003	6	J12-0022	2
J12-0004	2	J12-0026	1
J12-0005	3	J12-0030	2
J12-0006	8	J12-0031	2
J12-0008	2	J12-0033	3
J12-0011	2		

※JATA12型別で分類（和田ら，結核，88，393，2013）

図３　東京都内における遺伝子型分布（2013年）

J12-0001(9)

		J02		J07	J09				J01	J03			J05	J11	J12	J04		J08			J10			J06	
Strain	MIRU 4	MIRU 10	MIRU 16	MIRU 26	MIRU 31	MIRU 40	ETR-A	ETR-C	Mtub 04	Mtub 21	Mtub 30	Mtub 39	QUB 11b	QUB 26	QUB 4156	Mtub 24	QUB 11a	QUB 15	QUB 18	QUB 3232	QUB 3336	VNTR3 820	VNTR4 120	VNTR2 372	JATA12型別
1	2	3	4	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	8	5	10	12	7	12	11	3	J12-0001
2	2	3	4	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	8	5	10	12	7	12	11	3	J12-0001
3	2	3	4	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	8	5	10	12	7	12	11	3	J12-0001
4	2	3	3	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	10	5	10	12	7	11	10	3	J12-0001
5	2	3	4	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	8	5	10	14	7	12	9	3	J12-0001
6	2	3	4	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	8	5	10	14	7	12	9	3	J12-0001
7	2	3	4	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	8	5	10	12	7	11	11	3	J12-0001
8	2	3	4	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	8	5	6	11	7	12	11	3	J12-0001
9	2	3	4	7	5	3	4	4	3	3	4	3	7	2	5	4	8	5	10	12	7	12	11	3	J12-0001

J12-0003(6)

		J02		J07	J09				J01	J03			J05	J11	J12	J04		J08			J10			J06	
Strain	MIRU 4	MIRU 10	MIRU 16	MIRU 26	MIRU 31	MIRU 40	ETR-A	ETR-C	Mtub 04	Mtub 21	Mtub 30	Mtub 39	QUB 11b	QUB 26	QUB 4156	Mtub 24	QUB 11a	QUB 15	QUB 18	QUB 3232	QUB 3336	VNTR3 820	VNTR4 120	VNTR2 372	JATA12型別
10	2	1	3	7	5	3	4	4	4	3	4	3	7	8	5	2	9	4	10	16	7	14	14	4	J12-0003
11	2	1	3	7	5	3	4	4	4	3	4	3	7	8	5	2	9	4	10	19	7	14	N.D	4	J12-0003
12	2	1	3	7	5	3	4	4	4	3	4	3	7	8	5	2	9	4	10	19	7	14	N.D	4	J12-0003
13	2	1	3	7	5	3	4	4	4	3	4	3	7	8	5	2	9	4	10	17	7	14	13	4	J12-0003
14	2	1	3	7	5	3	4	4	4	3	4	3	7	8	5	2	9	4	10	16	7	14	12	4	J12-0003
15	2	1	3	7	5	3	4	4	4	3	4	3	7	8	5	2	9	4	10	16	7	14	12	4	J12-0003

図４　JATA12と24の解像度の違い

	ﾌﾟﾗｲﾏｰ名	蛍光色素	塩基配列	ﾌﾟﾗｲﾏｰ名	塩基配列
1	miru4-F	FAM	GTCAAACAGGTCACAACGAGAGGAA	miru4-R	CCTCCACAATCAACACACTGGTCAT
2	miru10-F	VIC	ACCGTCTTATCGGACTGCACTATCAA	miru10-R	CACCTTGGTGATCAGCTACCTCGAT
3	miru16-F	NED	CGGGTCCAGTCCAAGTACCTCAAT	miru16-R	GATCCTCCTGATTGCCCTGACCTA
4	miru26-F	PET	GCGGATAGGTCTACCGTCGAAATC	miru26-R	TCCGGGTCATACAGCATGATCA
5	miru31-F	FAM	CGTCGAAGAGAGCCTCATCAATCAT	miru31-R	AACCTGCTGACCGATGGCAATATC
6	miru40-F	VIC	GATTCCAACAAGACGCAGATCAAGA	miru40-R	TCAGGTCTTTCTCTCACGCTCTCG
7	ETR-A-F	NED	AAATCGGTCCCATCACCTTCTTAT	ETR-A-R	CGAAGCCTGGGGTGCCCGCGATTT
8	ETR-C-F	PET	GTGAGTCGCTGCAGAACCTGCAG	ETR-C-R	GGCGTCTTGACCTCCACGAGTG
9	Mtub04-F	FAM	GTCCAGGTTGCAAGAGATGG	Mtub04-R	GGCATCCTCAACAACGGTAG
10	Mtub21-F	VIC	AGATCCCAGTTGTCGTCGTC	Mtub21-R	CAACATCGCCTGGTTCTGTA
11	Mtub30-F	NED	AGTCACCTTTCCTACCACTCGTAAC	Mtub30-R	ATTAGTAGGGCACTAGCACCTCAAG
12	Mtub39-F	PET	AATCACGGTAACTTGGGTTGTTT	Mtub39-R	GATGCATGTTCGACCCGTAG
13	QUB11b-F	FAM	CGTAAGGGGGATGCGGGAAATAGG	QUB11b-R	CGAAGTGAATGGTGGCAT
14	QUB26-F	VIC	GAGCCAAATCAGGTCCGG	QUB26-R	GAGGTATCAACGGGCTTGT
15	QUB4156-F	NED	TGGTCGCTACGCATCGTGTCGGCCCGT	QUB4156-R	TACCACCCGGGCAGTTTAC
16	Mtub24-F	PET	CACTAGCTGCGTCACTGG	Mtub24-R	GCTGATTCCCGACGAAAG
17	QUB11a-F	FAM	CCCATCCCGCTTAGCACATTCGTA	QUB11a-R	TTCAGGGGGGATCCGGGA
18	QUB15-F	VIC	TACATTCGCGGCCAAAGG	QUB15-R	AGGGGTTCTCGGTCACCC
19	QUB18-F	NED	ATCGTCAGCTGCGGAATAGT	QUB18-R	AATACCGGGGATATCGGTTC
20	QUB3232-F	PET	CAGACCCGGCGTCATCAAC	QUB3232-R	CCAAGGGCGGCATTGTGTT
21	QUB3336-F	FAM	ATCCCCGCGGTACCCATC	QUB3336-R	GCCAGCGGTGTCGACTATCC
22	VNTR3820-F	VIC	TGCGCGGTGAATGAGACG	VNTR3820-R	ACCTTCATCCTTGGCGAC
23	VNTR4120-F	NED	GTTCACCGGAGCCAACC	VNTR4120-R	GAGGTGGTTTCGTGGTCG
24	VNTR2372-F	PET	ACCTCCGTTCCGATAATC	VNTR2372-R	CAGCTTTCAGCCTCCACA

図5　配布した24領域の蛍光ﾌﾟﾗｲﾏｰﾍﾟｱ一覧

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）
総合研究報告書

対策評価を通じた対策強化手法の確立

研究分担者　（公財）結核予防会結核研究所　下内　昭

要旨：

目的　外部の専門家が保健所スタッフとともに、結核対策の事業内容および結核指標を分析、評価し、新しい対策実施のための助言を行う。その後、どのように問題が改善されるかについて、介入の結果を観察する。**方法**：罹患率が全国2-3番目に高い堺市保健所、罹患率は低いが外国人結核割合の高い滋賀県甲賀保健所、罹患率は低いが高齢者結核の多い京都府の南丹保健所および丹後保健所を筆者が年に2回ずつ訪問し、所長および結核担当者と結核指標および患者情報を分析評価し、実施すべき対策を討議した。大阪市においては、過去の結核対策を各指標によって評価した。また、西成区あいりん地域で結核と診断された患者資料を早期発見の観点から分析した。**結果**：堺市：結核患者の8割以上が入院中を含む医療機関受診により発見され高齢や合併症に伴う既感染者の発病が中心であり、最近5年間では、若年女性看護師の結核患者が同年代女性患者の12.4%を占めている。このような背景から、「入院患者全員にX線検査実施」を含む「堺市結核院内感染対策の手引き」を作成した。滋賀県甲賀保健所：外国人結核患者事例の検討をもとに「保健所における外国人患者支援マニュアル」を作成し、滋賀県の結核対策ガイドラインの資料として採用された。京都府南丹保健所：結核疫学状況から「高齢者中心の結核低まん延状況」と定義し、医療機関および高齢者施設における対策を強化した。特に通所サービス利用者が結核を発病した際に、感染が拡大した事例の反省から、「高齢者結核早期発見モデル事業」を計画実施した。京都府丹後保健所：過去3年間の患者情報の分析で、3分の2が有症状医療機関受診で発見されており、しかも、診断の遅れが課題であることが明らかにされた。大阪市：市全体では2001-2008年に、PZA使用率やDOTS実施率の改善にともない、再治療率、耐性率、罹患率が減少したことがまとめられ発表された。西成区あいりん地域においては、1年以内に健診を受けて「異常なし」の所見であり、かつ、かかりつけ医がある群が、塗抹菌量が少ない傾向がみられた。**考察**：結核対策の専門家が、各保健所を年2回、短時間訪問し、結核担当者チームと共に、患者統計および症例の検討を行い、各保健所管内の種々の課題の特徴を分析、共有することにより、当該問題の解決のためのそれぞれのガイドラインを含む事業計画を作成し、各自治体全体に対しても貢献することができた。保健所レベルでは、対策を自ら立てるという役割上、自ら課題を分析して事業を計画する訓練は必須であろう。**結論**：保健所に対する専門家の短期訪問による結核対策支援方法の一モデルを示すことができた。本方法は知識供与の研修ではできない効果があり、問題分析に応える対策を立てるためには、今後、方法論を継続発展させるべきと考える。

A. 研究目的

現状

全国的に徐々に低まん延化に向かうに従い、従来の集団結核検診などの一律の対策を推進する方針から、各地域独自の結核疫学の分析に基づいた対策を実施することが重要になってきている。

目的

外部の専門家が保健所等のスタッフとともに、結核対策を結核指標および事業内容によって分析、評価し、新しい対策実施のための助言を行う。その後、どのように問題が改善されるかについて、3年間、介入の結果を観察する。

B. 研究方法

結核罹患率が高い堺市保健所、高齢者結核の多い京都府南丹保健所、丹後保健所および相対的に外国人結核の多い滋賀県の保健所を筆者が年に2回ずつ訪問した。各保健所では結核指標および患者情報を分析し、今後の活動計画を毎回、約2時間、議論した。最終年は大阪市にて資料の分析を行った。

なお、本研究活動では患者の個人が特定される資料発表は行わないため、倫理委員会に諮ることは不要であると判断した。

C.研究結果

1. 堺市保健所

結核患者の8割以上が入院中を含む医療機関での受診により発見されている、結核患者の半数以上が70歳以上であり、高齢や合併症に伴う既感染者の発病が中心となっている。最近5年間の20-30歳代の女性看護師の患者数は13名であるが、同年代女性患者(105名)の12.4%を占め、高い割合である。

このような背景から、市内の医療機関でも結核患者に遭遇する可能性が高いと考え、「入院患者全員にX線検査実施」を含む「堺市結核院内感染対策の手引き」が作成された。

2. 滋賀県甲賀保健所

外国人結核対策の方法について、特に受診の遅れに対処するため、外国人に対する面接調査ののち、分かりやすい内容の啓発資材（ポスター、ちらし）を4カ国語（ポルトガル語、スペイン語、タガログ語、中国語）で作成し病院、診療所、事業所および外国人が利用する公の施設（各市の国際交流協会等）に配布した。

外国人結核患者事例の検討をもとに、外国人を雇用する企業に対する「企業における結核感染対策マニュアル」および「保健所における外国人患者支援マニュアル」を作成し、滋賀県の結核対策ガイドラインの資料として採用された。

3. 京都府南丹保健所

京都府南丹保健所の結核疫学的状況より、「高齢者中心の結核低まん延地域」の定義を提案した。即ち、過去3年間に次の指標をすべて満たす場合、高齢者患者の早期発見を強化すべきである。

(1)登録率　人口10万対20未満

(2) 60歳以上患者の占める割合が70%以上

(3) 19歳以下患者登録ゼロ

(4)LTBI治療対象者に占める医療従事者あるいは高齢者施設従事者の割合が半数以上である。あるいは、LTBI治療対象者に占める19歳以下の患者家族の割合が4分の1以下である。

この状況の場合には、医療機関および高齢者施設における高齢者結核患者の早期発見に専念すべきであると考えた。

全症例の受診の遅れの検討ののち、特に、通所サービス利用者が結核を発病した際に、発見が遅れ、感染が拡大した事例の反省から、高齢者施設における患者早期発見のためのガイドラインを作成し、「高齢者結核早期発見モデル事業」を実施した。すなわち、管内の1町において、介護保険施設、市町の関係部署、医療機関と連携して、介護保険事業利用者の結核早期発見システムを設置した。システムが順調に稼働するようであれば、他の市町にも拡大する計画である。

4. 京都府丹後保健所

丹後保健所は、昨年度作成した「高齢者結核中心の低まん延状況」(平成24年度報告書参照)に合致していたため、本研究に参加した。最近3年間の新登録患者は35例であり、そのうち、肺結核は30例であった。発見方法では、医療機関有症状受診が66.7%を占め、他の発見方法はそれぞれ20%未満と低かった。また、塗抹陽性率は医療機関有症状受診が75.0%と他より高かった。それと関連し、事例検討では発見の遅れは医療機関における診断の遅れによることが多かった。全事例の検討結果の考察として、健診受診を拡大することが早期診断につながるが、かかりつけ医があっても、症状が有るときは結核を疑ってX線検査を行うこと、正確に読影すること、症状がなくても、定期的にX線検査を行うことなどを医療機関に伝える必要があると考えられた。それによって、他疾患通院中発見が増加することが期待された。

5.大阪市：

1)大阪市全体

「大阪市結核対策基本指針10年計画」の2001年から2008年にかけて、結核対策の進捗状況を反映する指標：PZA使用率、ホームレスおよび塗抹陽性患者に対するDOTS実施率の改善に伴い、事業の効果を反映する指標：罹患率、一般およびホームレス患者の再治療率、ヒドラジド、リファンピシン、および多剤耐性結核率のすべての指標が改善したことを評価し、論文発表をした。

2)大阪市西成区あいりん地域

目的：患者分析により、あいりん地域における患者早期発見の最良の方策を検討する。

方法：2013年に届け出られた結核患者について、患者管理カードおよびサーベイランス資料により得られた情報を分析した。

(1) 罹患率、性、年齢、塗抹陽性率、生活保護受給状況

2013 年にあいりん地域で発生届けがあり、診査会で承認された患者は111名であり、そのうち生活保護受給者は53名であった。あいりん地域人口は 25774 人、そのうち生活保護受給者は8932人であるため、それぞれの罹患率は人口10万対431および593(あるいは 0.43%および 0.59%)と非常に高い値である。

(2)2012年と2013年の発見方法別患者数の比較

2012年に比べて、2013年は患者数は増加しているが、2013年は患者発生届けの資料であり、市内転出などによる変更前の数字である。両年とも、医療機関有症状受診が最も多く、救急搬送は2013年から、医療機関有症状受診から分けて分類した。健診で発見された患者数は20%程と同程度であるが、他疾患通院中が増加した。

(3)生活保護受給者及びその他の者の健診歴

健診歴で生活保護受給者とそれ以外で共通していたのは、約3割が「最近数年以上受診

していない」ことと、約2割が不明であることであった。「陳旧性と言われていた」が、生活保護受給者では 7.5%に対して、それ以外では 19.2%と高かった。1年以内に健診を受けて「異常なし」とされた者は、生活保護受給者(22.6%)の方が、それ以外（13.5%）より高かった。

(4)健診受診歴と発病時の塗抹陽性率、患者発見方法および「加重平均菌数」の比較

1年以内に健診を受けて「異常なし」とされていた群の方がそれ以外の群よりも、塗抹陽性率および「加重平均菌数」が少なかった。患者発見方法別では、それぞれの群で共通に、医療機関有症状受診および入院中発見で菌数が多く、健診発見、他疾患通院中での菌数が少なかった。

(5)健診受診歴、生活保護受給、かかりつけ医の有無と塗抹陽性率の関係

生活保護受給者であるよりも、1年以内の健診受診歴で「異常なし」あるいは「かかりつけ医あり」の方が、塗抹陽性率が低く、「加重平均菌数」も少なかった。

D. 考察

結核対策の専門家が、各保健所を年2回、短時間訪問し、結核担当者チームと共に、患者統計および症例の検討を行い、各保健所管内の種々の課題の特徴を分析、共有した。本研究による各保健所の目に見える成果としては、それぞれ、「保健所における外国人患者支援マニュアル」（滋賀県）、「堺市結核院内感染対策の手引き」および「高齢者結核早期発見モデル事業」（京都府南丹保健所）であった。当該問題の解決のためのそれぞれのガイドラインを作成し、各自治体全体に対しても貢献することができた。

保健所レベルでは、対策を自ら立てるという立場上、自ら課題を分析して事業を計画する訓練は必須である。本研究を通して、専門家と統計資料の分析と事例検討会を持つことにより、方法論の技術移転がなされた。

E. 結論

保健所に対する専門家の短期訪問による結核対策支援方法の一モデルを示すことができた。本方法は知識供与の研修ではできない効果があり、現状の問題分析に応えて対策を立てるためには、今後、方法論を継続発展させるべきと考える。

F. 研究発表

論文発表

Akira Shimouchi, Akihiro Ohkado, Kenji Matsumoto, Jun Komukai, Hideki Yoshida, Nobukatsu Ishikawa, Strengthened tuberculosis control programme and trend of multidrug resistant tuberculosis rate in Osaka City, Japan: WPSAR Vol 4, No.1, 2013 doi: 10.5365/wpsar.2012.3.4.015.

学会発表

下内　昭、宮本ちひろ、西田秀樹、細野幸代、西山芳子、土井秀樹、繁田正子、「高齢者中心の結核低まん延地域」の保健所における結核対策推進方法の検討、第111回日本結核病学会近畿地方会、2013. 7. 13 大阪市

研究協力者

堺市保健所

山﨑眞理江：所長

藤井史敏：感染症対策課医長

滋賀県

宇野千賀子：滋賀県健康福祉部健康増進課:

大井恭子：甲賀保健所健康づくり担当

古池孝之、井上佳美：東近江保健所健康衛生課

京都府南丹保健所

繁田正子、西田秀樹：所長

辻村美春、木村恵美子：保健室長

全　有耳：医務主幹

細野幸代、豊島博子：保健副室長

土井秀樹、西山芳子：主査

宮本ちひろ：副主査

栗屋明子、賀集理絵：技師

京都府丹後保健所

髙木智久：所長

麻角昌子：保健室室長

中村清康：保健室副室長

田邊文子：感染症・難病担当保健師

伊東寛人：感染症・難病担当保健師

大阪市保健所

松本健二：感染症対策監

小向　潤：感染症対策課医長

大阪市西成区保健福祉センター

中畑紀子、森本光恵、長尾尚子、

石井久美子、松本美保

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

「結核対策としての潜在性結核感染症治療に関する研究」

分担研究者　加藤　誠也　公益財団法人結核予防会結核研究所　副所長

研究要旨

1. 潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection; LTBI)治療の罹患率減少に対する検討
感染・発病モデルの結果から、LTBI 治療について次のような推論を得た。新規感染者からの発病リスクは高いので、介入の効率は高い。罹患率減少のためには，感染性患者との接触者から新たに感染を受けた者の発見に努め、LTBI 治療を確実に行うことが重要である。

2. 潜在性結核感染症治療指針策定のための検討
文献のレビューによって、潜在性結核感染症治療の適用決定の考え方、感染危険に基づく適用病態をまとめるための資料を作成した。LTBI 治療対象の決定に際しては、①感染・発病のリスク、②感染の診断、③胸部画像診断、④発病した場合の影響、⑤副作用出現の可能性、⑥治療完了の見込みについて検討が必要である。積極的に LTBI 治療の検討を要する病態は相対危険度が 4 以上で、HIV/AIDS、臓器移植（免疫抑制剤使用）、珪肺、慢性腎不全による血液透析、最近の結核感染（2 年以内）、胸部 X 線画像で線維結節影（未治療の陳旧性結核病変）、生物学的製剤の使用が該当する。ある程度発病リスクが高く、リスク要因が重複した場合に LTBI 治療の検討が必要なのは、経口及び吸入副腎皮質ステロイド剤の使用、その他の免疫抑制剤の使用、コントロール不良の糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等である。これらを「潜在性結核感染症治療指針」に反映することができた。

3. 潜在性結核感染症登録者の推移に関する検討
潜在性結核感染症登録者の推移を登録患者情報システムのデータおよび保健所への質問票調査によって分析した。潜在性結核患者の推移には集団感染事例、感染性結核患者数、接触者健診対象者数、IGRA 検査実施者数、陽性者中の登録者割合等によって影響を受け、さらに、IGRA 検査結果の偽陽性発生件数が関与した可能性がある。

4. インターフェロン-γ遊離試験の適用に関する検討
感染率 1%の集団では IGRA の感度が 90%、特異度が 98%としても、陽性的中率は 30%程度となる。LTBI 治療の決定にあたっては、対象者の環境、感染リスク等を慎重に検討する必要がある。QFT-3G と T-SPOT の診断特性は，近年の報告では大きな違いはないと考えられた。QFT-3G の診断特性は改善し，T-SPOT もほぼ同様と考えられることから，小児を対象とした接触者健診において，従来よりも積極的な IGRA 適用が考えられる。

研究協力者
大角晃弘　結核予防会結核研究所　臨床・疫学部副部長

A. 研究目的

潜在性結核感染症（Latent Tuberculosis Infection; 以下、LTBI）治療は、わが国が結核の根絶を目指すために重要な意義を持つと考えられる。本研究は、LTBI 治療を効果的に実施するため、結核対策における意義、罹患率減少効果、実施方法及びその課題について検討を行い、対策推進に科学的根拠を与えることを目的とした。3 年間に実施した個別の研究目的は次のとおりである。

1. LTBI 治療の罹患率減少効果に関する検討

感染発病のモデル計算によって、LTBI 治療実施による罹患率を減少させる効果を検討することを目的とした。

2. 潜在性結核感染症治療に関する検討

「潜在性結核感染症治療指針」の策定のために，LTBI 治療に関する現状及び課題を考察し，方向性の検討（平成 23 年度），さらに，内容の根拠となるエヴィデンスの収集（平成 24 年度）を目的とした。

3. 潜在性結核感染症登録者の推移に関する検討

LTBI 新登録患者が 2019 年に比べて 2011 年に約 2 倍に増加した後, 2012 年に約 13%減少した。この推移の要因を分析することを目的とした。

4. インターフェロン-γ遊離試験の適用に関する検討

(1) スクリーニングにおける IGRA の有用性に関する検討

医療従事者の健康診断や学校検診の精密検査の一環として IGRA が実施することの陽性の意義を検討した。

(2) IGRA に関するレビュー

「インターフェロン-γ遊離試験使用指針」の策定に向けて，エヴィデンスをまとめることを目的とした，

B. 方法：

1. 潜在性結核感染症治療の罹患率減少効果に対する検討

米国において 1960 年代に Ferebee SH が LTBI からの感染・発病の分析に用いたモデルを準用して，日本の現状における既感染者プール及び新規感染からの発病を推計し、LTBI 治療の在り方を検討した。

2. 潜在性結核感染症治療に関する検討

平成 17 年に発表された日本結核病学会予防委員会と日本リウマチ学会の共同声明「さらに積極的な化学予防の実施について」以後の LTBI をめぐる状況の変化，新知見等に関する文献等を収集し，内容を検討する。

3. 潜在性結核感染症登録者の推移に関する検討

1) 結核登録患者情報システムにおける 2009 年から 2012 年の LTBI 患者の推移を検討した。

2) 全国の全 495 保健所に対して質問票を送付し，保健所・医療機関それぞれの年齢区分別（15 歳未満、15～50 歳、50 歳以上）：接触者健診対象者数, IGRA 検査実施者数, IGRA 検査結果; 陽性者数，陽性者数中登録者数，判定保留者数、判定保留者登録者数、陰性者数，判定不可者数，IGRA 対象者の増減及びその理由，検査結果の信頼性に問題がある事例の有無，集団感染事例及び小規模感染事例発生の有無，その他の要因（自由記載）について，回答を求めた。

4. インターフェロン-γ遊離試験の適用に関する検討

(1) スクリーニングにおける IGRA の有用性に関する検討

対象集団の感染率，IGRA の感度・特異度から検査の陽性的中率を算出し, QFT の実施の是非及び陽性者に対する治療の要否を検討の考え方について考察した。

(2) IGRA に関するレビュー

IGRA の診断特性，反応値の経過等に関する新

知見を中心にQFT-3GとT-SPOTの違いを明らかにできるように，文献を収集して取りまとめた。

C. 結果

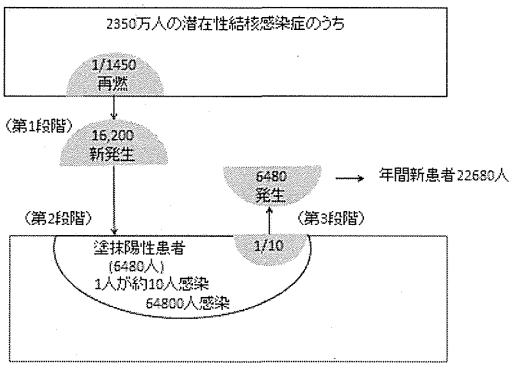
1. 潜在性結核感染症治療の罹患率減少効果に対する検討

① 日本の2010年における既感染者は2355万人と推定された。(森による各年代の推定既感染率と年代別人口から算出)

② 日本の2010年の年間新患者数22680人と感染力指標10、塗抹陽性を40%として計算するとLTBIからの再燃の発病者は16200人、感染者は64800人となる。新たに感染して発病するものは6480人となる。

2010年における日本の感染・発病モデルを図示すると、次のようになる。

図 日本の結核感染・発病モデル



2. 潜在性結核感染症治療に関する検討

近年のLTBI治療をめぐる状況としては以下のようなことがあった：①IGRAの適用が広まった，②世界的にHIV合併結核の対策が進展している，③免疫抑制剤の適用が拡大され、新しい生物学的製剤が承認された，④免疫抑制剤の使用に際してLTBI治療を行う主治医の多くは結核の専門でない，⑤LTBI治療は脱落・中断が多く、確実な服薬のための患者支援が望ましい。

結核の発病リスク関する報告を検討した結果、LTBI治療適用は以下のような考え方とする。積極的にLTBI治療の検討を要する病態は相対危険度が4以上で、HIV/AIDS、臓器移植（免疫抑制剤使用）、珪肺、慢性腎不全による血液透析、最近の結核感染（2年以内）、胸部X線画像で線維結節影（未治療の陳旧性結核病変）、生物学的製剤の使用が該当する。上記ほどでないが、発病リスクが高く、リスク要因が重複した場合にLTBI治療の検討が必要なのは、経口及び吸入副腎皮質ステロイド剤の使用、その他の免疫抑制剤の使用、コントロール不良の糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等である。また、医療従事者については、最近感染を受けた可能性がない限りは必ずしも治療対象にする必要はないと考えられた。

感染診断にあたって，IGRAの感度が低下する可能性が高いのは，HIV/ADIS，臓器移植後の免疫抑制剤使用，副腎皮質ステロイド剤の使用，抗リウマチ剤等の使用であり，結果の判定に特に注意を要すると考えられた。

3. 潜在性結核感染症登録者の推移に関する検討

登録者情報システムからのデータから以下のようなことが明らかになった。

- LTBI登録者総数は，2009年4,119人，2010年4,930であったのに対して2011年10,046人は約2倍に増加したが，2012年は8771人と約13%減少した。
- LTBIは女性の割合が55-60%程度と高いが，その傾向に大きな変化はなかった。
- 発見方法別には，2009年から2012年の間で定期健康診断は183, 241,660,817と増加した。一方，接触者健診は同様に，3717, 4066,7979,と著増の後，6705に減少した。
- 職業別には，医療職は902, 1340, 3680,と増加の後，3398と減少した。その他の常用勤労者，接客業，教員・保育士，等々も2011年まで増加し12年に減少した。

保健所に対する質問票調査からは以下のようなことが判明した。

- 保健所における接触者健診対象者数は、2011年の11,1729人に対して2012年は109,266