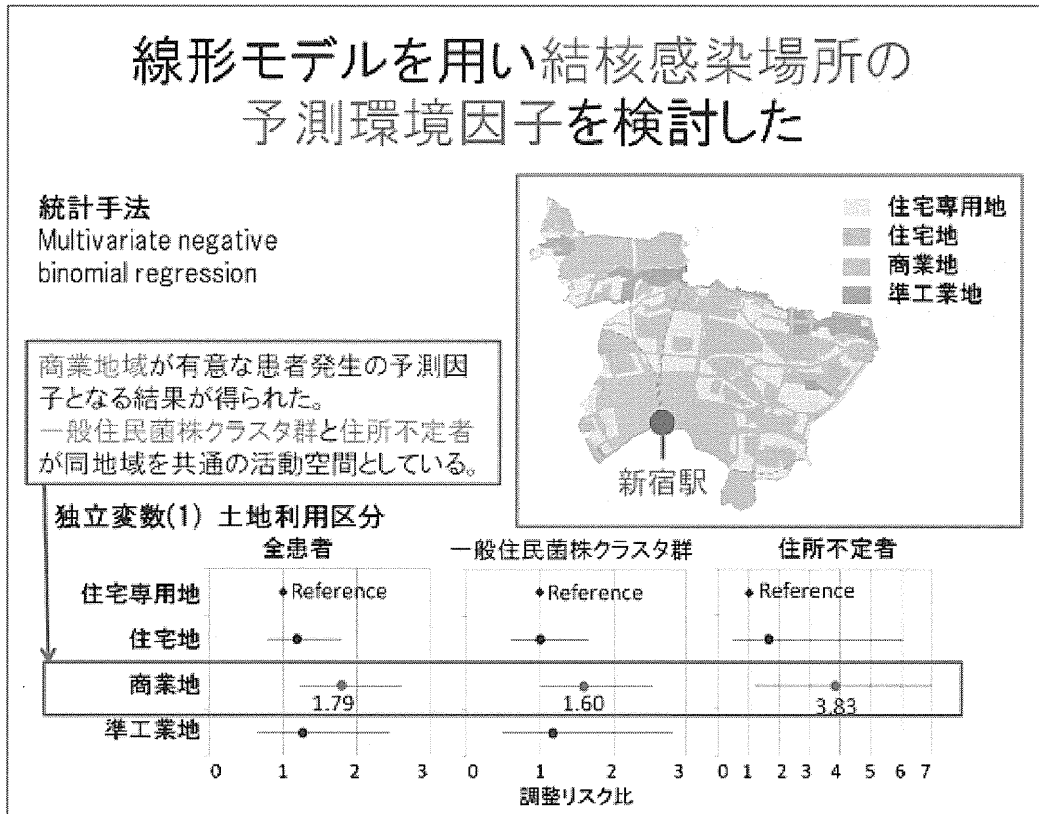
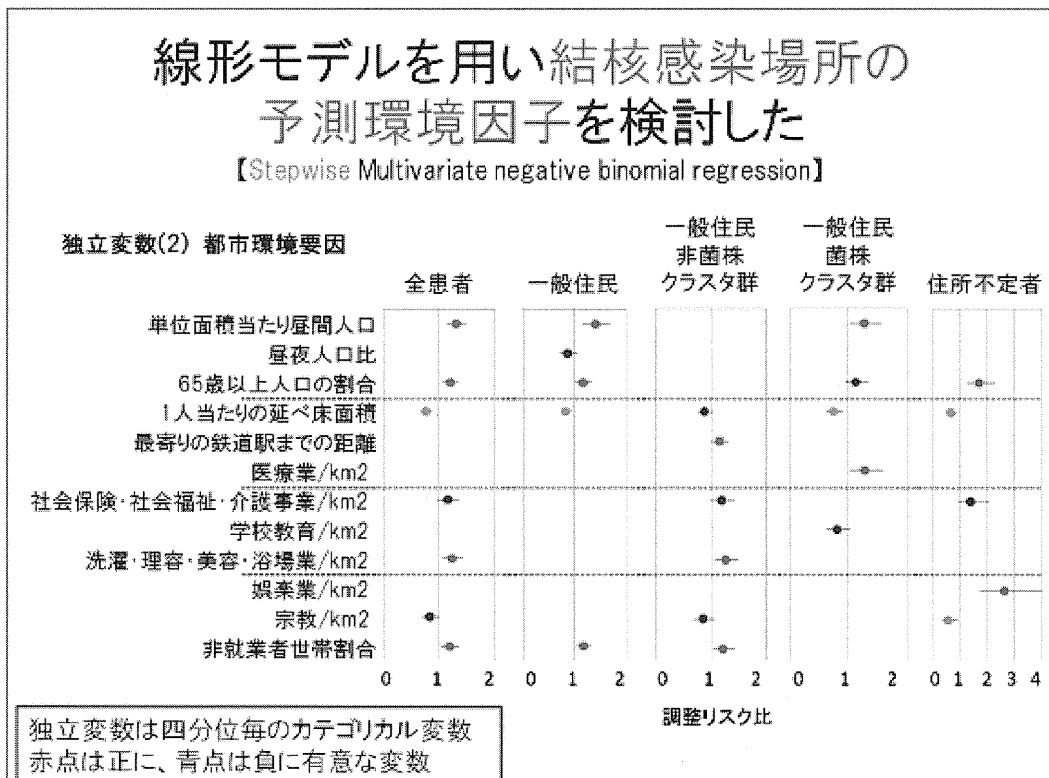


(1) - 1 図5



(1) - 1 図6



結核病床の需給バランス

結核病床へのアクセススコアが低い
2次医療圏から、2011年に報告され
た塗抹陽性肺結核患者数

棒グラフ

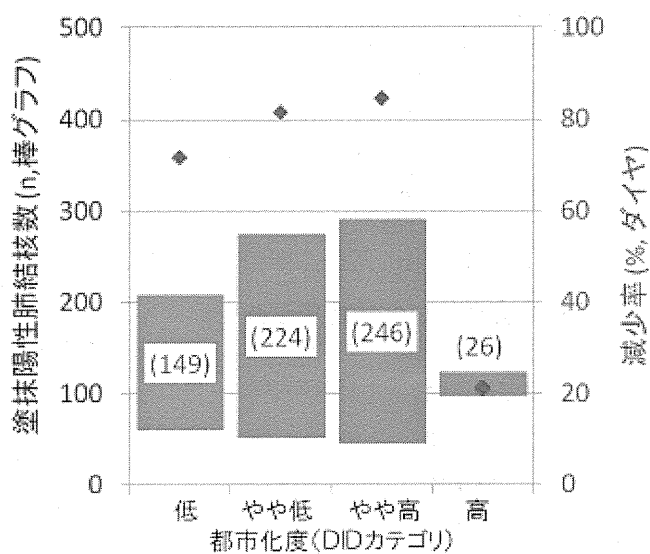
上限 結核病床のみ

下限 結核・感染症・モデル病床

カッコ 上下限の差

ダイヤ

上下限の減少率



(2) 結核分子疫学と SNA の組み合わせによる地域結核対策強化

今回の調査対象とした結核集団感染事例の概要を表 1 に示す。全てのソシオグラムにおいて、ノードが結核患者または接触者、線がそれぞれのノード間の関係性を表す。また、患者を一桁の数字、接触者を四桁の数字、肺結核患者を○、LTBI を△、肺外結核患者を□、その他の接触者を□内に十字で表した。

図 1 のモデル 0 が基本となるソシオグラムで、3つの放射状のネットワークはそれぞれ結核患者と接触者健診対象者数が多かったクラスタ（患者 3, 4 及び 9 の各患者をそれぞれ含む）を表している。患者 1（初発患者）及び 2 の接触者健診対象者の数は非常に少なく、図の右中心部にそれぞれ小さなクリーク³を形成している。図の左上部に配置されている患者 5 及び 8 は管轄が新宿区外であるため、今回の研究において接触者健診の情報は入手不可能であった。従ってモデル 0 では、他のどのノードとも繋がっておらず孤立点となっている。

モデル 0 における接触者の次数中心性及び媒介中心性の標準化スコアと LTBI 患者の発見率との関係性は認められなかった。

次に図 2 のモデル 1 では、結核患者 1 及び 2 とその接触者は、その他の結核患者若しくは接触者の勤務先フロア、あるいは部屋が同一であったためソシオグラムに組み込まれたが、結核患者 5 及び 8 はそれぞれ他とは異なるフロアに勤務し

ていたため、孤立点となっている。モデル 1 では、大きなサブネットワークが図の左側と右側に一つずつ形成されているが、これは基本的に勤務先フロアが同じノード同士のクラスタである。モデル 1 における接触者の中心性の標準化スコアと LTBI 発見率は、正の相関が認められた。すなわち中心性のスコアが高い接触者の群ほど LTBI 患者の割合は高かった。しかし、どのパーセンタイル地点においても LTBI であるリスクを増加させる方向に有意ではなく、また 60 パーセンタイル地点以下では、負の関係性において有意であるという結果であった（表 2-1）。しかし、媒介中心性に関しては、「標準化スコアが 40 パーセンタイル地点以上の値である接触者の群における LTBI の発見率/40 パーセンタイル地点以下の値である接触者の群における LTBI 発見率」のオッズ比が 2.12 で、有意であった ($p < 0.05$)。更にオッズ比は 70 パーセンタイル地点で 60 パーセンタイル地点の約 1.7 倍の 3.54 ($p = 0.000$) と高値を示した（表 2-2）。仮に 70 パーセンタイル地点以上の媒介中心性のスコアを示した接触者を「優先接触者群」、70 パーセンタイル地点未満のスコアを示した接触者を「非優先接触者群」とした際に、「優先接触者」は「非優先接触者」と比較して患者 3 及び 4 の接触者であり、勤務先フロアが 3 階もしくは 5 階である者が有意に多かった ($p < 0.0001$)。

図 3 のモデル 2 でもモデル 1 と同様、大きなクラスタが 2 つ形成されており、基本的には勤務フロアが同じノード同士と考えてよい。しかし、同図を喫煙の有無（すなわち喫煙所利用の有無）で色分

³ クリーク：すべてのノードが互いに直接的な線で連結しているサブグラフを指す。

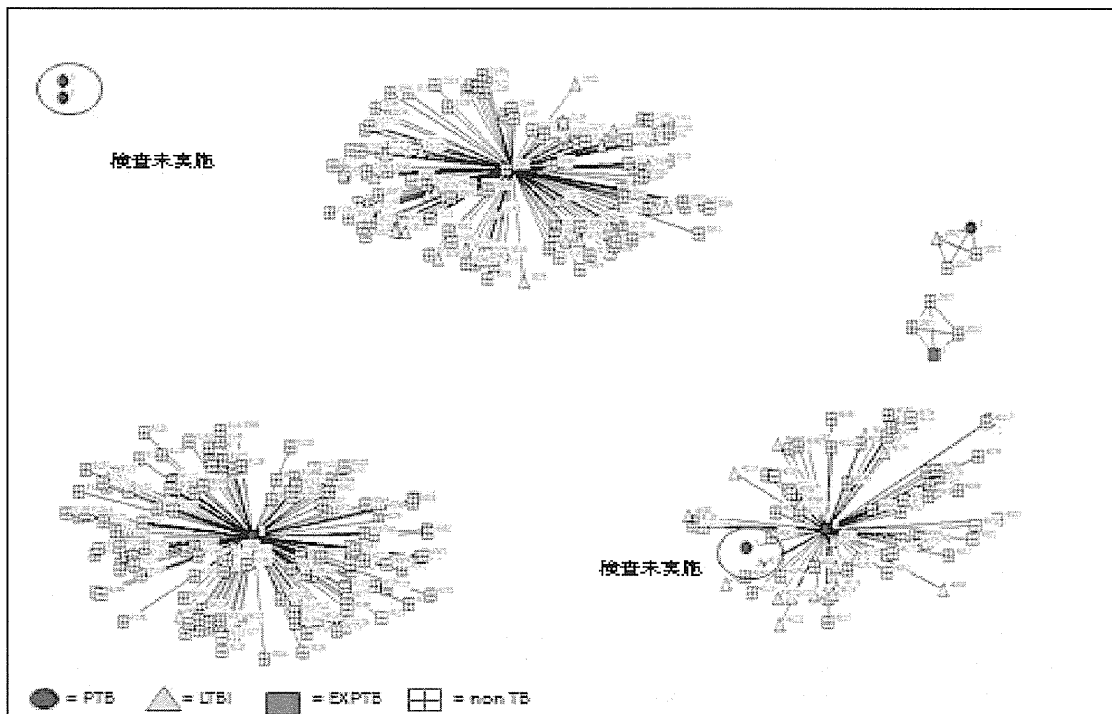
けしてみると、右側に配置されている勤務先が 3 階のクラスタ内でも喫煙者の方が 3 階クラスタと 5 階クラスタを繋ぐ媒介中心的な位置にいた。次数中心性及び媒介中心性に関しては、モデル 1 と同様の結果が得られた。すなわち、次数中心性に関しては、どのパーセンタイル地点のスコアで区切っても、「高スコア群における LTBI 発見率低スコア」群における LTBI 発見率」のオッズ比は有意ではなく、むしろ低スコア群のほうが、LTBI が発見されるリスクが高いという結果を示した（表 3-1）。しかし媒介中心性に関しては、標準化スコアは「80 パーセンタイル地点以上の値である接触者の群における LTBI の発見率/80 パーセンタイル地点未満の値である接触者の群における LTBI 発見率」のオッズ比が 2.09 で有意であり ($p < 0.05$)、90 パーセンタイル地点をカットオフ値にした場合、オッズ比は 2.88 であった ($p = 0.007$)（表 3-2）。仮に、80 パーセンタイル地点以上の媒介中心性のスコアを示した接触者を「優先接触者群」、未満のスコアを示した接触者を「非優先接触者群」とした際に、「優先接触者」は「非優先接触者」と比較して患者 4 の接触者であり、勤務先フロアが 3 階、又喫煙者である者が有意に多かった ($p > 0.0001$)。

(2) 表1 結核集団感染事例の概要 (n=8)

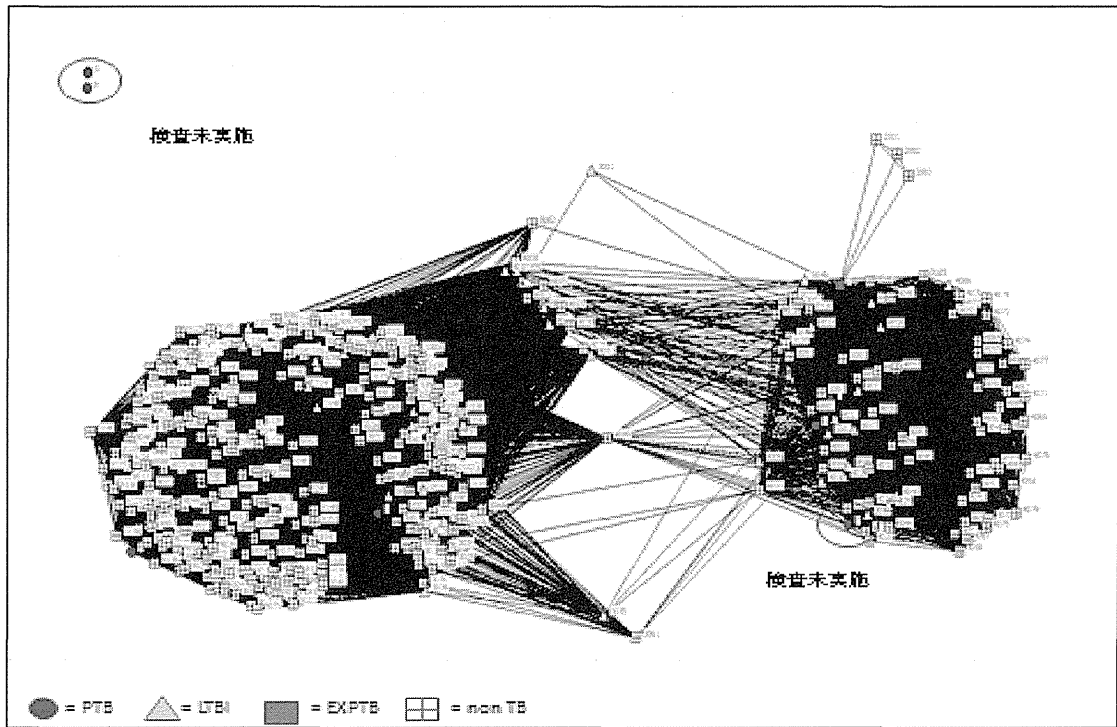
患者 番号	診断名	VNTR 分析 結果	勤務階数	喫煙所利 用の有無	接触者数 (うち LTBI 患者)
1	肺結核	一致	3階	有	3 (1)
2	肺外結核	一致	3階	有	3
3	肺結核	一致	5階	無	150 (37)
4	肺結核	一致	3階	無	79* (21)
5	肺結核	不明	地下1階	有	0
7	肺結核	不明	3階	有	0
8	肺結核	不明	7階	無	0
9	肺結核	一致	5階	不明	152 (1)

*患者7を含む

(2) 図1 モデル0のソシオグラム



(2) 図2 Model 1 のソシオグラム



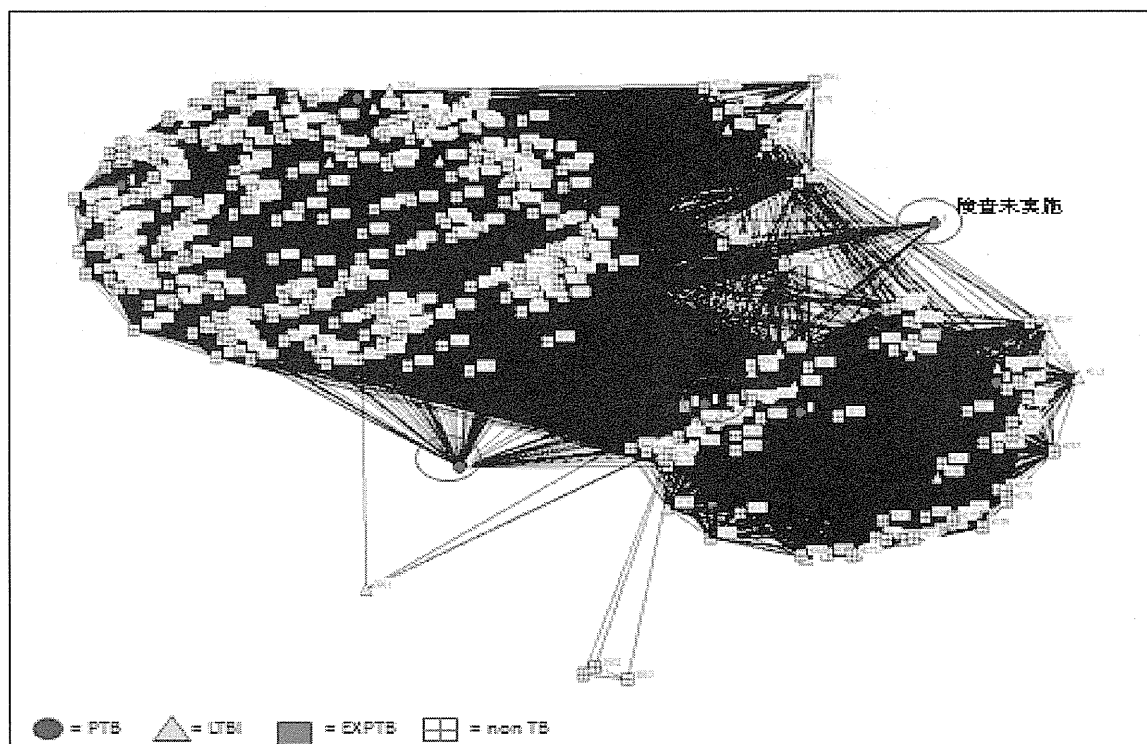
(2) 表 2-1 Model 1 における次数中心性のスコアと LTBI 発見率の関係

Centrality Score	Total (n)	LTBI (n)	%	OR	95%CI	p value
90% and above	41	10	24.39	1.90	0.88-4.12	0.102
rest	345	50	14.49			
80% and above	81	16	19.75	1.46	0.78-2.75	0.241
rest	305	44	14.43			
70% and above	133	23	17.29	1.22	0.69-2.16	0.492
rest	253	37	14.62			
60% and above	200	23	11.50	0.52	0.30-0.92	0.025
rest	186	37	19.89			
50% and above	200	23	11.50	0.52	0.30-0.92	0.025
rest	186	37	19.89			
40% and above	263	24	9.13	0.24	0.14-0.43	0.000
rest	123	36	29.27			
30% and above	270	28	10.37	0.30	0.17-0.53	0.000
rest	116	32	27.59			

(2) 表 2-2 Model 1における媒介中心性のスコアとLTBI 発見率の関係

Betweenness Score	Total (n)	LTBI (n)	%	OR	95%CI	p value
90% and above	39	14	35.90	3.66	1.78-7.56	0.000
rest	347	46	13.26			
80% and above	78	24	30.77	3.35	1.86-6.08	0.000
rest	308	36	11.69			
70% and above	116	35	30.17	3.54	2.00-6.29	0.000
rest	270	25	9.26			
60% and above	156	25	16.03	2.00	1.07-3.75	0.030
rest	230	20	8.70			
50% and above	236	45	19.07	2.12	1.14-3.96	0.020
rest	150	15	10.00			
40% and above	236	45	19.07	2.12	1.14-3.96	0.020
rest	150	15	10.00			
30% and above	306	47	15.36	0.94	0.48-1.83	0.845
rest	80	13	16.25			

(2) 図 3 Model 2 のソシオグラム



(2) 表 3-1 Model 2 における次数中心性のスコアと LTBI 発見率の関係

Centrality Score	Total (n)	LTBI (n)	%	OR	95%CI	P value
90% and above	39	3	7.69	0.42	0.13-1.42	0.165
rest	347	57	16.43			
80% and above	79	12	15.19	0.97	0.49-1.92	0.922
rest	307	48	15.64			
70% and above	117	19	16.24	1.08	0.60-1.95	0.249
rest	269	41	15.24			
60% and above	161	23	14.29	0.85	0.48-1.49	0.560
rest	225	37	16.44			
50% and above	193	27	13.99	0.79	0.45-1.47	0.842
rest	193	33	17.10			
40% and above	232	28	12.07	0.52	0.300-0.91	0.020
rest	154	32	20.78			
30% and above	271	29	10.70	0.32	0.18-0.57	0.000
rest	115	31	26.96			

(2) 表 3-2 Model 2 における媒介中心性のスコアと LTBI 発見率の関係

Betweenness Score	Total (n)	LTBI (n)	%	OR	95%CI	P value
90% and above	39	12	30.77	2.88	1.31-5.83	0.007
rest	347	48	13.83			
80% and above	78	19	24.36	2.09	1.14-3.87	0.018
rest	308	41	13.31			
70% and above	116	22	18.97	1.42	0.80-2.54	0.225
rest	270	38	14.07			
60% and above	155	28	18.06	1.37	0.79-2.39	0.261
rest	231	32	13.85			
50% and above	193	35	18.13	1.49	0.85-2.60	0.162
rest	193	25	12.95			
40% and above	235	44	18.72	1.94	1.05-3.59	0.034
rest	151	16	10.60			
30% and above	305	46	15.08	0.85	0.44-1.64	0.627
rest	81	14	17.28			

(3) - 1 内因性再燃症例の結核菌全ゲノム解析

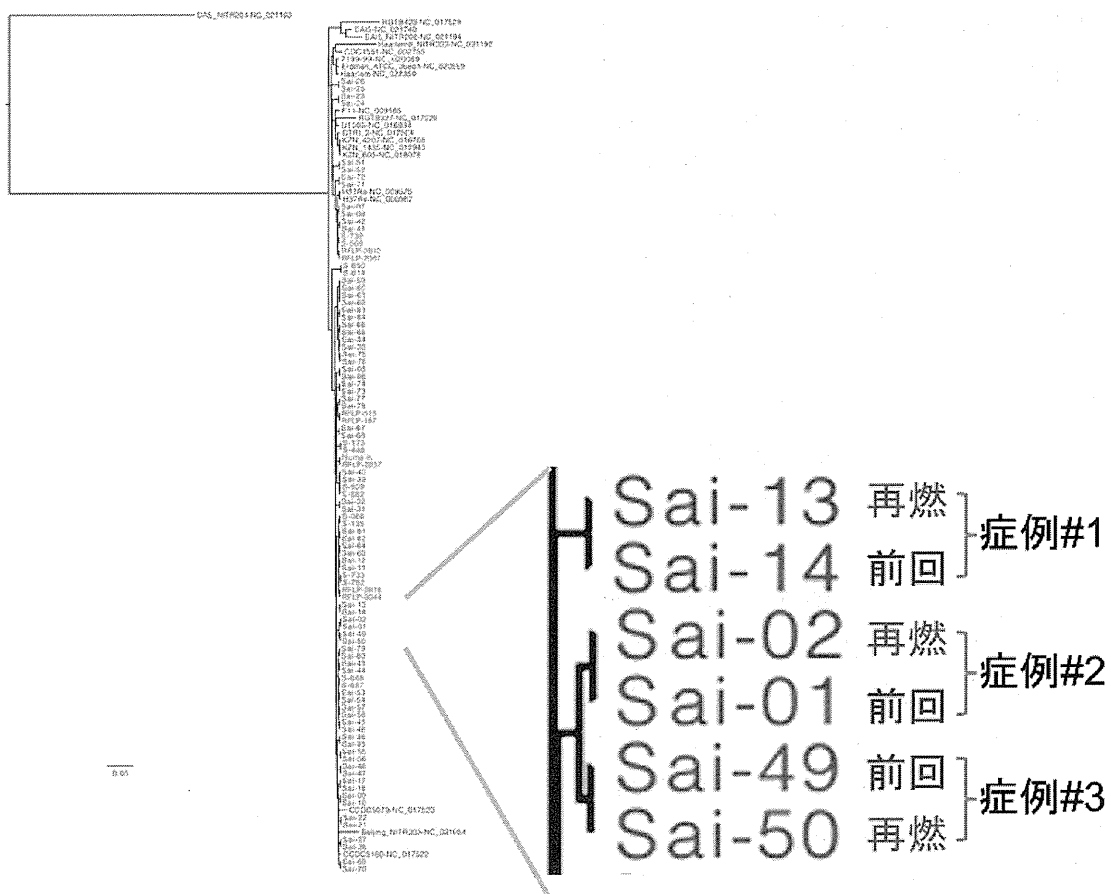
再燃 47 症例合計 84 株の全ゲノム配列を決定し、全ゲノム配列情報に基づく系統関係を計算して系統樹を作成した (図 1)。すべての症例において前回治療株と再燃株がクラスタ (同一遺伝子型の集まり) を形成した。例えば、症例#1、症例#2、症例#3 から分離された再燃前後株はそれぞれ同一のクラスタに属することが認められる。このように、全ゲノム配列比較を行うことにより、従来法である RFLP 法や VNTR 法と同様に再燃の鑑別が可能であると考えられた。

次に、再燃前後に分離された結核菌株の全ゲノム情報を利用して、再燃に至る過程で蓄積された菌の微小変異量を SNPs 数として定量した (図 2)。18 症例では SNPs が認められなかったが、29 症例では 1 個以上の SNPs の蓄積が認められた (前回治療から再発までの平均発生 SNPs 数: 2.4 ± 4.2 個/症例)。

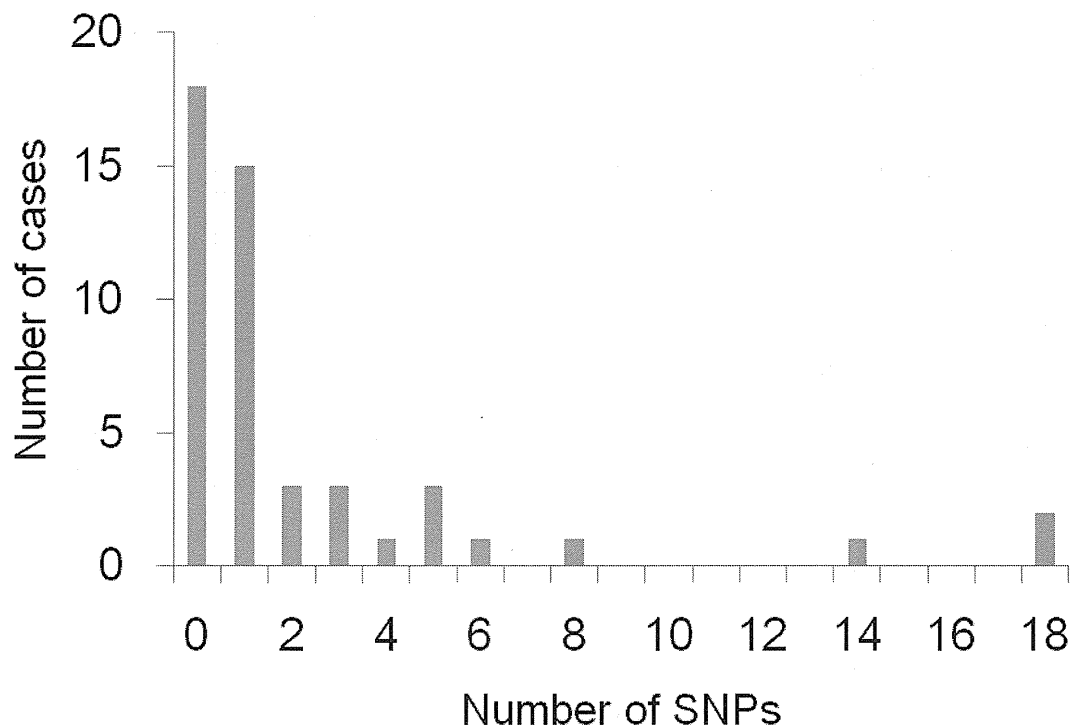
再燃に至る過程で獲得された結核菌ゲノム DNA 変異の生理学的役割を明らかにする目的で、変異の発生した遺伝子領域とアミノ酸配列への影響について分析した。合計 113 SNPs のうち、遺伝子産物のアミノ酸組成に影響を与える non-synonymous mutation は 64 個、アミノ酸に影響がない synonymous mutation は 35 個、遺伝子間の領域に発生した intergene mutation は 14 個であった (表 1)。変異によって影響を受けた遺伝子は全ての株で異なっていたことから、再燃に至る過程で結核菌ゲノムに発生した変異は無作為に発生したと考えられた。今

回の症例群では、ある特定の遺伝子変異によって再発が促進される分子機構は認められなかった。

(3) - 1 図1 内因性再燃 47 症例における前回治療株、再燃株合計 84 株の系統解析



(3) - 1 図2 再燃 47 症例における前回治療から再燃にかけて獲得された SNPs 数の分布



(3) - 1 表1 前回治療から再燃にかけて菌ゲノムに蓄積された SNPs の詳細

	mutation type	Synonym	Gene
1	Synonymous	Rv0024	-
2	Synonymous	Rv0042c	-
3	Synonymous	Rv0096	PPE1
4	Synonymous	Rv0211	pckA
5	Synonymous	Rv0252	nirB
6	Synonymous	Rv0297	PE_PGRS5
7	Synonymous	Rv0630c	recB
8	Synonymous	Rv0646c	lipG
9	Synonymous	Rv0881	-
10	Synonymous	Rv1069c	-
11	Synonymous	Rv1093	glyA
12	Synonymous	Rv1101c	-
13	Synonymous	Rv1180	pks3
14	Synonymous	Rv1183	mmpL10

15	Synonymous	Rv1196	PPE18
16	Synonymous	Rv1196	PPE18
17	Synonymous	Rv1227c	-
18	Synonymous	Rv1238	sugC
19	Synonymous	Rv1260	-
20	Synonymous	Rv1396c	PE_PGRS25
21	Synonymous	Rv1614	lgt
22	Synonymous	Rv2052c	-
23	Synonymous	Rv2251	-
24	Synonymous	Rv2343c	dnaG
25	Synonymous	Rv2422	-
26	Synonymous	Rv2568c	-
27	Synonymous	Rv2743c	-
28	Synonymous	Rv2764c	thyA
29	Synonymous	Rv2846c	efpA
30	Synonymous	Rv2930	fadD26
31	Synonymous	Rv2986c	hupB
32	Synonymous	Rv3372	otsB2
33	Synonymous	Rv3777	-
34	Synonymous	Rv3812	PE_PGRS62
35	Synonymous	Rv3870	-
1	Nonsynonymous	Rv0006	gyrA
2	Nonsynonymous	Rv0068	-
3	Nonsynonymous	Rv0092	ctpA
4	Nonsynonymous	Rv0189c	ilvD
5	Nonsynonymous	Rv0244c	fadE5
6	Nonsynonymous	Rv0247c	-
7	Nonsynonymous	Rv0250c	-
8	Nonsynonymous	Rv0334	rmlA
9	Nonsynonymous	Rv0337c	aspC
10	Nonsynonymous	Rv0362	mgtE
11	Nonsynonymous	Rv0399c	lpqK
12	Nonsynonymous	Rv0570	nrdZ
13	Nonsynonymous	Rv0574c	-
14	Nonsynonymous	Rv0636	-

15	Nonsynonymous	Rv0732	secY
16	Nonsynonymous	Rv0750	-
17	Nonsynonymous	Rv0761c	adhB
18	Nonsynonymous	Rv0907	-
19	Nonsynonymous	Rv0913c	-
20	Nonsynonymous	Rv1061	-
21	Nonsynonymous	Rv1071c	echA9
22	Nonsynonymous	Rv1115	-
23	Nonsynonymous	Rv1132	-
24	Nonsynonymous	Rv1161	narG
25	Nonsynonymous	Rv1179c	-
26	Nonsynonymous	Rv1193	fadD36
27	Nonsynonymous	Rv1196	PPE18
28	Nonsynonymous	Rv1196	PPE18
29	Nonsynonymous	Rv1204c	-
30	Nonsynonymous	Rv1347c	-
31	Nonsynonymous	Rv1393c	-
32	Nonsynonymous	Rv1449c	tkt
33	Nonsynonymous	Rv1595	nadB
34	Nonsynonymous	Rv1617	pykA
35	Nonsynonymous	Rv1679	fadE16
36	Nonsynonymous	Rv1830	-
37	Nonsynonymous	Rv1890c	-
38	Nonsynonymous	Rv1906c	-
39	Nonsynonymous	Rv2000	-
40	Nonsynonymous	Rv2027c	-
41	Nonsynonymous	Rv2066	cobI
42	Nonsynonymous	Rv2089c	pepE
43	Nonsynonymous	Rv2108	PPE36
44	Nonsynonymous	Rv2307B	-
45	Nonsynonymous	Rv2315c	-
46	Nonsynonymous	Rv2339	mmpL9
47	Nonsynonymous	Rv2522c	-
48	Nonsynonymous	Rv2542	-
49	Nonsynonymous	Rv2809	-

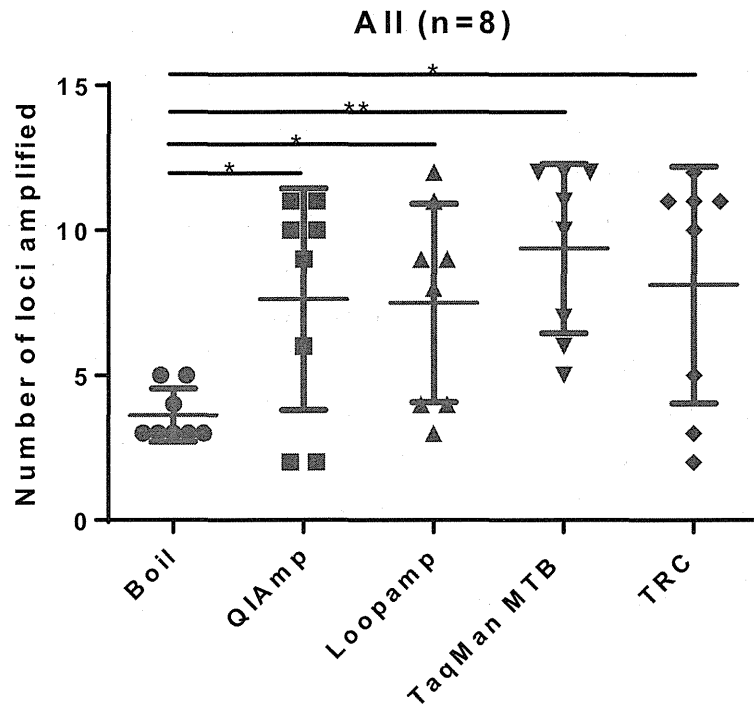
50	Nonsynonymous	Rv3197A	whiB7
51	Nonsynonymous	Rv3296	lhr
52	Nonsynonymous	Rv3315c	cdd
53	Nonsynonymous	Rv3371	-
54	Nonsynonymous	Rv3429	PPE59
55	Nonsynonymous	Rv3429	PPE59
56	Nonsynonymous	Rv3563	fadE32
57	Nonsynonymous	Rv3635	-
58	Nonsynonymous	Rv3737	-
59	Nonsynonymous	Rv3762c	-
60	Nonsynonymous	Rv3775	lipE
61	Nonsynonymous	Rv3800c	pks13
62	Nonsynonymous	Rv3854c	ethA
63	Nonsynonymous	Rv3889c	-
64	Nonsynonymous	Rv3910	-
1	Intergene		
2	Intergene		
3	Intergene		
4	Intergene		
5	Intergene		
6	Intergene		
7	Intergene		
8	Intergene		
9	Intergene		
10	Intergene		
11	Intergene		
12	Intergene		
13	Intergene		
14	Intergene		

(3) - 2 VNTR 情報の迅速なフィードバックの具体的な方法についての検討

過去に使用されていた熱処理法と比較すると、QIAmp 法・Loopamp pure DNA 法・TaqMan MTB 検体前処理法・TRC 検体前処理法によって抽出された DNA からは、より多くの locus の検査結果が得られた(1 検体あたりの解析できた平均 locus 数: 3.6 ± 0.9 、 7.6 ± 3.8 、 7.5 ± 3.4 、 9.4 ± 2.9 、 8.1 ± 4.1) (図 1)。QIAmp 法・Loopamp pure DNA 法・TaqMan MTB 検体前処理法・TRC 検体前処理法においては、喀痰中の菌量と JATA(12)-VNTR 検査の成功率には有意な相関があり、菌量が多く含まれる検体群 (2+, 3+ [蛍光法]、n=4) では、菌量が少ない検体群 (\pm 、1+ [蛍光法]、n=4)

と比べて検査の成功率が高かった(表 1)。最も成績の良かった TaqMan MTB 検体前処理法では、菌量が多い検体群では 11.8 ± 0.5 loci が分析可能であり、菌量の少ない検体群では 7.0 ± 2.2 loci が分析可能であった ($p < 0.01$)。TaqMan MTB 法では、菌量が多い検体群の場合は一部サンプルの 3336 を除いた全ての locus で増幅が確認された(図 2)。菌量が少ない検体群では、2074、1955、QUB26 の増幅成績が悪く、QIAmp 法・Loopamp 法・TRC 法でもこれらの locus の増副産物が確認される割合は低かった。

(3) - 2 图 1



The JATA(12)-VNTR performance by using various DNA extraction methods. Performance was shown as number of amplified loci which were expressed as mean \pm SEM of 8 samples.

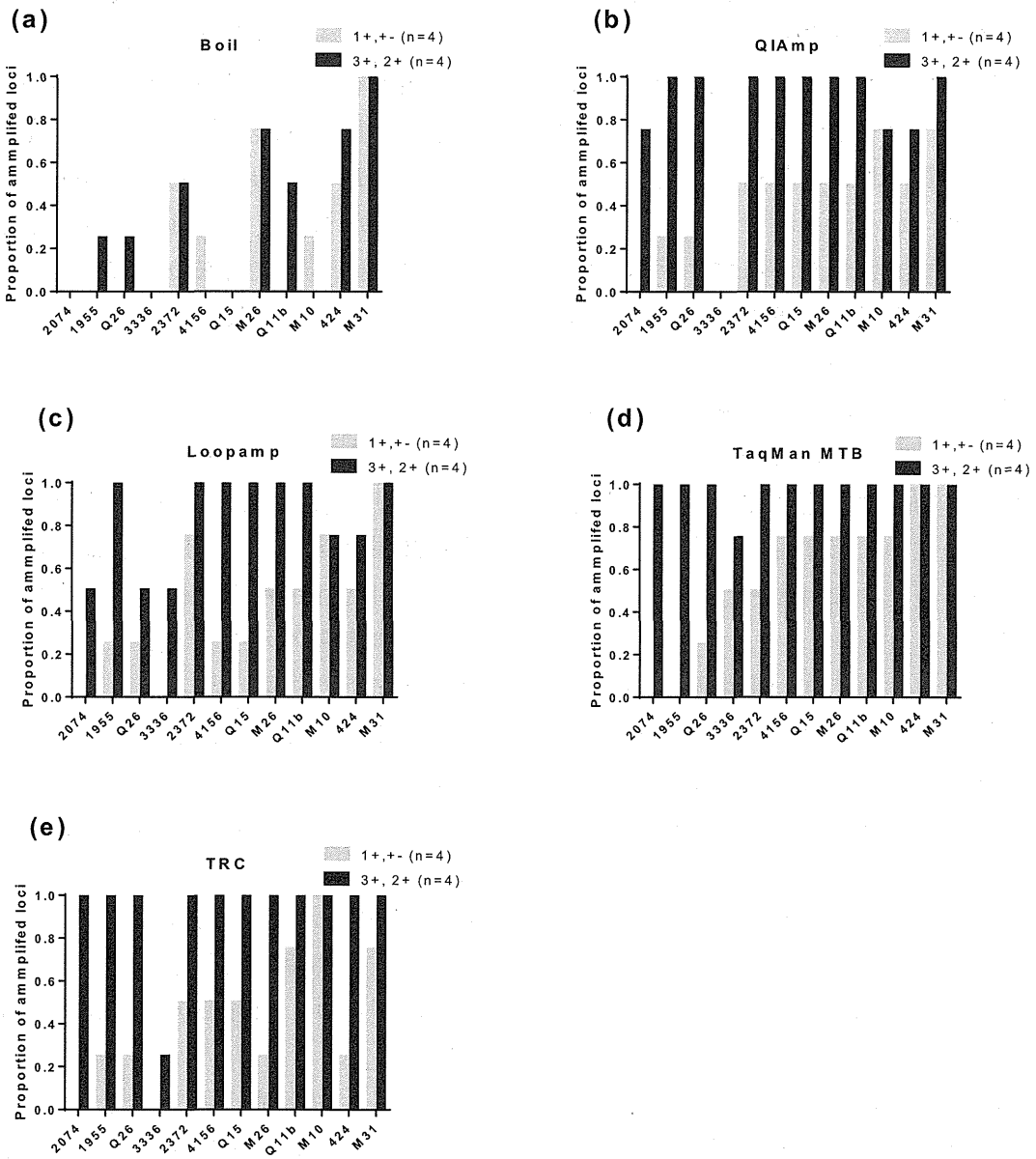
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Dunnett's multiple comparison test)

(3) - 2 表 1

	Number of loci amplified (Mean \pm SEM)		P value
	1+, +- (n=4)	3+, 2+(n=4)	
Boil	3.3 \pm 0.3	4.0 \pm 0.6	0.278
QIAmp	5.0 \pm 1.9	10.3 \pm 0.5	0.038
Loopamp	5.0 \pm 1.4	10.0 \pm 0.9	0.022
Taqman_MTB	7.0 \pm 1.1	11.8 \pm 0.3	0.005
TRC	5.0 \pm 1.8	11.3 \pm 0.3	0.013

P value, unpaired t test

(3) - 2 ☒ 2



Proportion of amplified each locus from JATA(12)-VNTR system among high- and low-bacterial load samples. DNA was extracted by (a) boiling, (b) QIAmp, (c) Loopamp, (d) TaqMan MTB and (e) TRC method.

D. 考察

(1) 結核分子疫学と GIS の組み合わせによる地域結核対策強化

(1) - 1 主な滞在場所に基づく結核患者分布の IDW 分析により、一般住民菌株クラスタ群において新宿駅周辺に集積が確認され、ホットスポット分析においても有意に検出された。菌株クラスタ群は最近の感染を示唆することから、新宿駅周辺に結核菌伝播が継続している可能性が考えられる。更に同地域は、住所不定患者についても強い集積性を示している。これらの結果は、患者発見、接触者健診及びその他の公衆衛生的介入において同地域が優先的な対象となり得ることを示唆している。

本研究において強い集積性が観察された地域は、菌株クラスタ群及び非菌株クラスタ群の違いにより解釈が異なると考えられる。主な滞在場所に基づく感染場所の特定に関して、以下のような解釈のパターンがありうる：

- a) 菌株クラスタ患者：(仮定) 最近感染を受けた患者→(解釈) 感染場所の可能性
- b) 菌株クラスタ患者：(仮定) 最近感染させた患者→(解釈) 感染場所の可能性
- c) 非菌株クラスタ患者：(仮定) 区内で未知の感染源の存在、区外の結核患者からの最近の感染→(解釈) 感染場所の可能性
- d) 非菌株クラスタ患者：(仮定) 過去の感染による発病→(解釈) 結核患者の活動傾向によっては、新たな(他の人への)感染リスクの可能性のある場所

線形モデルによる結核感染場所の予測環境因子分析により、一般住民菌株クラスタ群及び住所不定者群では、共通して商業地域が有意な患者発生の予測因子となる結果が得られた。新宿における先行研究(Ohkado A et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2008)では、一般住民と住所不定者における同一結核菌株の共有が見られるとの報告がある。我々の研究では、新宿駅周辺の商業地域が感染場所となった可能性が示唆された。「単位面積あたりの娯楽事業所数」が住所不定患者の有意な予測因子と検出され、娯楽施設等の密集する商業地域において感染伝播が起こっている可能性が考えられる。一方で、一般住民非菌株クラスタ群では、「最寄りの鉄道駅までの距離」や「非就業者世帯割合」が関連しており、自宅を主な滞在場所としている退職高齢者の過去の結核感染からの発病の可能性が示唆される。これらのグループでは、患者分布の解析結果においても新宿駅周辺だけではなく、区内に広く患者の主な滞在場所が分布する傾向があり、線形モデルの結果を支持している。

(1) - 2 結核病床のアクセススコアについて都市化指標を用いて分類し、モデル病床及び感染症病床の導入の効果を検討した結果、都市化度が“やや高い”もしくは“やや低い”地域において、結核病床に加えて、感染症病床とモデル病床を結核医療に考慮することで、最も効果的に結核病床の需給バランスを改善することが示唆された。本研究では稼働病床数ではなく、認可病床数を用いており、解釈上の大きな制約となっていた。しか

し、最近になり、全国の稼働結核病床数が厚生労働省より公開されたことで、同様の解析を、稼働病床数を用いて実施することでより現実に近い分析が可能となる。

(2) 結核分子疫学と SNA の組み合わせによる地域結核対策強化

結核の接触者健診における次数中心性の解釈について:SNAにおける次数中心性の定義はノードの次数そのものである。本研究の結果、次数中心性スコアの増加は、LTBI 患者であるリスクを増加させる方向に有意ではなかった。接触者健診は同心円方式に実施されるため、必然的に第一同心円の接触者健診対象者は数が多くなり(従って次数中心性も高くなる)、また LTBI 発見率も高い。従って両モデルにおける次数中心性のスコアは、接触者健診対象者の選定方法や基準等の交絡因子の影響を受けている可能性が否定できない。これらの交絡因子をなんらかの方法で制御して解析を行わない限り、次数中心性のスコアは LTBI 発見率のリスクを示す指標として解釈するのは困難であることが示唆された。

結核の接触者健診における媒介中心性の解釈について:SNAにおける媒介中心性とは、ネットワーク内のノードとノードを媒介させるような性質を計る尺度である。言い換えれば媒介中心性が高い人というのは異なる集団の橋渡しの位置にいる人を指す。本研究の対象となった集団感染事例において、媒介中心性のスコアは、接触者における LTBI 発見率を示し得る指標であることが示唆された。モデル 1 では「優先接触者」を示すスコアの

カットオフ値が明確ではなかったが、喫煙所を介した関係性を加えたモデル 2 ではカットオフ値が明確にされ、かつ、「優先接触者」には有意に喫煙者が多いという結果であった。従って「優先接触者」は、喫煙所を介して自身とは異なるフロアや部屋にいる発病者と接触するリスクを高めていた可能性が示唆された。

McKenzie ら (McKenzie A, et al. American Journal of Public Health, 2007) は、更に接触者健診の対象者の媒介中心性の重要性について、媒介中心性のスコアが高く、LTBI 患者と診断された者は、発病した際に更に感染を拡大する位置にいると指摘している。本研究では LTBI 患者と診断された接触者の LTBI 治療結果や結核発病の有無は把握できなかったが、今後は LTBI 治療結果が入手可能な事例も対象に SNA を実施し、データの蓄積を試みたい。

(3) - 1 内因性再燃症例の結核菌全ゲノム解析

本研究では内因性再燃症例をモデルとして、結核菌全ゲノム配列比較法による結核菌の指紋分析を行った。全ゲノム配列情報に基づく系統解析では、全ての症例において、再燃前後に分離された株が同一クラスターに型別された。そのため、全ゲノム配列比較法は従来法である RFLP 法、VNTR 法と同様に、再発症例の鑑別、つまり内因性再燃と外来性再感染の鑑別に適用可能であると考えられた。

RFLP 法、VNTR 法と比較した際の全ゲノム配列比較法の優位性として高い型別能力が挙げられる。前回治療から再発に至る過程で結核菌ゲノムに蓄積された微小

変異の検出有無を比較すると、RFLP 法、VNTR 法で微小変異が検出されたのは 3 症例、5 症例であり、全ゲノム配列比較法ではより多くの症例 (29 症例) で微小変異の検出が可能であった ($p < 0.01$)。さらに、全ゲノム配列比較法では変異箇所の同定が可能であることから、前回治療時に獲得された新たな薬剤耐性の検出が可能となり、再発時の治療方針策定にも有用である。

今回の研究では、ある特定の遺伝子変異によって再発が促進される菌側分子機構は認められなかった。そのため、結核の再発は、再発に至る過程で菌に有利な変異が獲得されて発生するのではなく、その他の因子によって制御されていると考えられる。最近の研究では、ある特定の北京型結核菌感染と再発の関わりが指摘されていることから、結核の再発は、再発に至る過程で獲得される変異ではなく、もともと感染していた結核菌ゲノムの背景因子によって影響を受けていることが考えられる。

(3) - 2 VNTR 情報の迅速なフィードバックの具体的な方法についての検討

本研究では、結核菌検査の過程で生じる DNA 抽出産物および一般的な細菌検査室で実施可能な方法で得られた DNA 抽出法を用いて JATA(12)-VNTR 法が実施可能か検討した。

菌量の少ない検体ではどの方法で得られた DNA 産物であっても JATA(12)-VNTR 分析が困難であった。そのため、菌量の少ない検体では液体培地等で培養した後に VNTR 検査を行うことが必須であると考えられる。一方、菌量が多い検体では、

QIAmp 法・Loopamp pure DNA 法・TaqMan MTB 検体前処理法・TRC 検体前処理法によって得られた DNA であれば、大半の検体で 12 loci のうちの 11 loci あるいは全ての loci が検査可能であった。

E. 結論

今回の結核分子疫学と GIS による研究では、一般住民菌株クラスター群において新宿駅周辺に集積が確認され、ホットスポット分析においても有意に検出された。この結果は、患者発見、接触者健診及びその他の公衆衛生学的介入において同地域が優先的な対象となり得ることを示唆された。また、GIS により、モデル病床及び感染症病床の導入の効果を検討した結果、都市化度が“やや高い”もしくは“やや低い”地域において、結核病床に加えて、感染症病床とモデル病床を結核医療に考慮することで、最も効果的に結核病床の需給バランスを改善することが示唆された。

SNA を用いた研究においては、媒介中心性の指標は接触者における LTBI 発見率を示し得る指標であることが示唆された。また、「優先接触者」には有意に喫煙者が多かったことから、「優先接触者」は喫煙所を介して自身とは異なるフロアや部屋にいる発病者と接触するリスクを高めていた可能性が示唆された。今後、更に事例を蓄積し、SNA 調査票の開発を通して接触者健診時における SNA の応用を試み、結核接触者健診の強化、効率化に貢献できると考える。

次世代シーケンサーの普及と解読コストの低減、ゲノム情報の分析法が拡充さ