



2023年9月18日放送

## 「地域における結核の分子疫学調査」

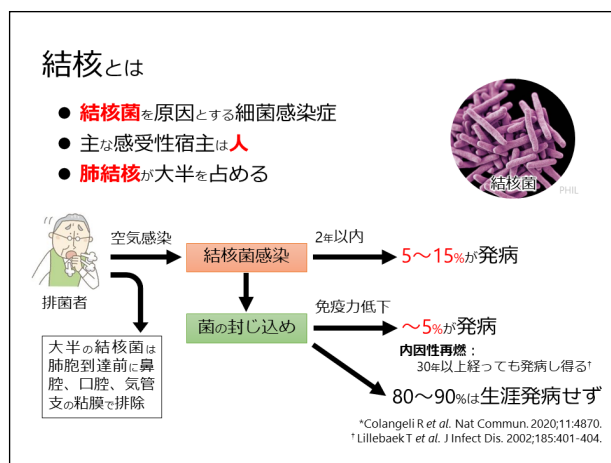
山形県衛生研究所 微生物部研究専門員 瀬戸 順次

### はじめに

本日は、「地域における結核の分子疫学調査」と題した話をさせていただきます。はじめに、結核の概要について、次に、分子疫学調査、特に結核菌ゲノム解析を用いた分子疫学調査について、最後に、結核の準制圧に向けて各地域で為すべきことについて解説します。

### 結核とは

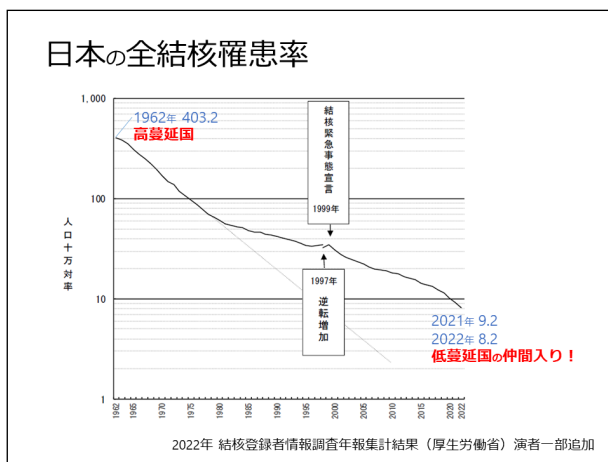
結核は、結核菌を原因とする細菌感染症です。主な感受性宿主は人であり、病変部位別では肺結核が大半を占めます。結核患者が咳やくしゃみをした際に放出された結核菌を含む空気を肺の奥の肺胞まで吸い込むことによって感染が成立します。結核菌は発育が非常に遅いこともあり、2年以内に感染者の5~15%が発病します。また、感染当初に結核菌の封じ込めに成功した後に、免疫力の低下により発病する内因性再燃という現象が知られており、感染後数十年経過してからの発病も稀ではありません。



### 結核の現状

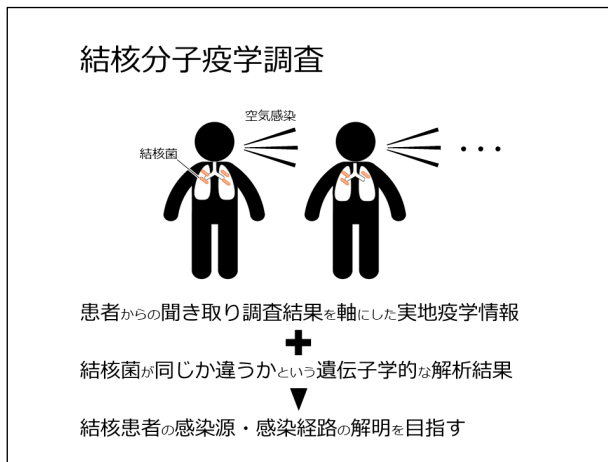
日本における全結核罹患率をみると、1962年は人口10万対403.2と高蔓延の状態でした。その後、対策の緩みにより罹患率が逆転増加する時期もありましたが、全体的には減少傾向で推移しています。そして、2021年は罹患率9.2、2022年には8.2となり、

ついに日本も罹患率 10 未満の結核低蔓延国への仲間入りを果たしました。これは、1937 年に結核予防を主たる任務として設立された保健所が、長年にわたり結核対策を続けてきた成果と言えます。一方で、結核患者が減れば減るほど保健所の調査だけでは患者間の疫学的関連性を解明できない事例が増えていくという現実があります ([Behr MA, et al. BMJ. 2018;362:k2738.](#))。



### 結核分子疫学調査とは

結核分子疫学調査とは、患者からの聞き取り調査結果を軸にした実地疫学情報に、結核菌が同じか違うかという遺伝子学的な解析結果を付加することで、結核患者の感染源・感染経路の解明を目指す調査です。この分子疫学調査は全国レベルで行われるのが理想的ですが、日本は低蔓延国になったとは言え先進国の中では未だ結核罹患率が高い、すなわち、まだまだ患者数が多い状況であるため、ヨーロッパ諸国で行われているような全国一律の調査はできていません。そのため、現状日本では都道府県などの地域単位でこの調査が行われており、保健所が患者側の調査を担当し、私も所属している地方衛生研究所が結核菌の解析を主として担っています。今回は、日本で用いられている 2 つの結核菌解析手法として、反復配列多型 (variable number tandem repeat、以下、VNTR) 分析とゲノム解析を紹介します。併せて、結核菌が分離された全ての結核患者を対象に網羅的に調査を進めている山形県のデータを示しながら、分子疫学調査に対する理解を深めていただきたいと思います。



### VNTR 分析を用いた調査

結核菌 VNTR 分析は、結核菌体内の環状のゲノム中に点在する遺伝情報を数値化可能な反復配列多型領域を分析対象としており、それら領域の数字パターンが同じ「クラスター」を探ることが目的となります。VNTR 分析は PCR をベースにした迅速・安価・

簡便な方法です。日本では 2000 年頃から実施され始め、現在では主流の分析法となっています。

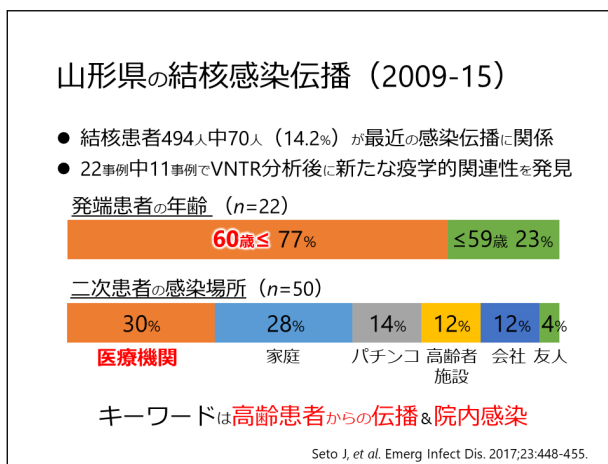
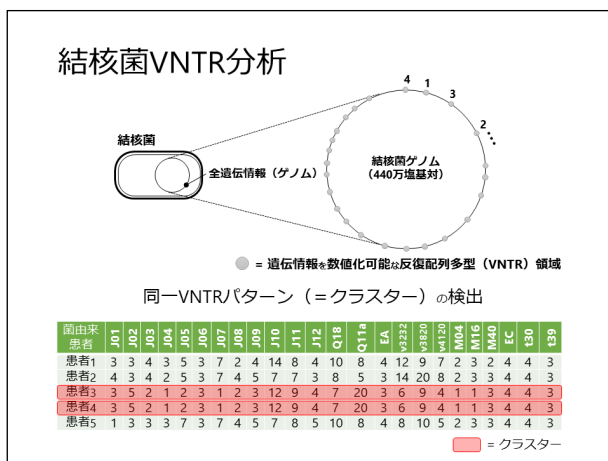
その VNTR 分析を用いた分子疫学調査は、山形県では 2009 年に開始しており、保健所において、一つ一つのクラスターの感染源・感染経路を究明する地道な努力が続けられています。その成果の一旦として、2009 年～2015 年までの 7 年間の分析結果を紹介すると、結核患者 494 人中 70 人

(14%) が最近の感染伝播に関係していることがわかりました。そして、見出された 22 の最近の感染伝播事例のうち半数の 11 事例では、VNTR 分析後の疫学調査により新たな関連性が見出された患者が含まれており、これまで気付かれていなかった意外な感染経路を探知することもできていました。さらに、それら患者間の感染伝播の特徴をまとめてみると、社会的活動性の高い若い患者が発端となっている事例が多いのではないかとこの予想に反して、発端患者の約 8 割が 60 歳以上の高齢者でした。また、二次患者の感染場所をまとめてみると、家庭内感染が一番多いだろうという予想はずれ、院内感染が最多でした。以上より、山形県では「高齢結核患者からの伝播」と「院内感染」がキーワードであることがわかりましたので、山形県ではそれ以降、医療機関や高齢者施設における講習会などの啓発活動を進めてきているところです。

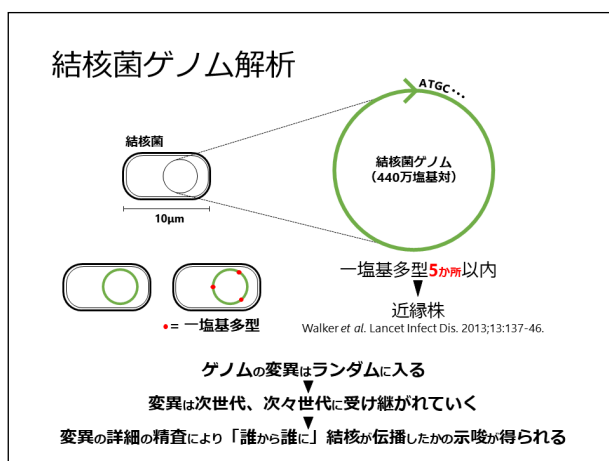
以上のように、VNTR 分析を用いた分子疫学調査では、保健所における疫学調査だけでは探知できない結核感染伝播事例を見出すことができるほか、事例の総合的な評価を通じてリスクのある施設や職種を明らかにし、注視すべき対象に重点的な結核対策を講じることを可能にします。

### ゲノム解析を用いた調査

VNTR 分析に次いで、日本でも 2015 年頃から結核菌ゲノム解析が本格的におこなわれるようになってきました。ゲノム解析は文字どおりゲノム全体、結核菌であれば約 440 万塩基対を対象に 4 種類の塩基 (アデニン、チミン、グアニン、シトシン) の情報



を取得します。そのため、菌株の異同判定能力は極めて高く、ゲノム解析に勝る菌株識別能を有する遺伝子解析法は現在地球上に存在しません。実際の菌株間のゲノム比較については、比較対象の菌株のゲノム配列を1番から順番に並べていき、一塩基多型と呼ばれる塩基配列の異なる箇所を探すことで行われます。現在日本では、一塩基多型が5か所以内を患者間の最近の



接触を示唆する近縁株とする解釈が主に用いられています。また、ゲノムの変異はランダムに入っていくため、変異は次世代、次々世代に受け継がれていくという特徴があります。そのため、変異の詳細を精査することで変異蓄積の時間的推移の把握が可能となり、「誰から誰に」結核が伝播したかに関する示唆が得られます。

結核菌ゲノム解析を用いた分子疫学調査の実例として、山形県における2009年～2020年のVNTR分析によるクラスターのうち、2020年の株が含まれた8クラスターの評価結果を紹介します。まず、近縁株患者を含んだ4クラスターの詳細は、家庭内感染、友人間感染と関連性不明、過去の院内感染、および同一市町村在住患者の関連性不明事例となっており、探知できていない感染伝播事例が存在することが明らかになりました。また、これら4クラス

### ゲノム解析を用いた結核分子疫学調査

山形県の2009-20年のVNTRクラスターのうち、2020年患者を含む8クラスター

No	近縁株	疫学調査結果	知見
1	あり	家庭内感染	探知できていない感染伝播事例が存在
2	あり	友人間感染/関連性不明	
3	あり	過去の院内感染	想定された感染伝播の方向性と結核菌のゲノム変異蓄積の方向性が一致
4	あり	関連性不明(同一市町村在住)	
5	なし	関連性不明	
6	なし	関連性不明	VNTR分析の識別能不足により本来異なる株をクラスターとしてとらえていた
7	なし	関連性不明	
8	なし	関連性不明	

- 真に疫学的関連性を追究すべき結核患者を絞り込むことができる
- 患者間の感染伝播の方向性に対しても科学的根拠を得ることができる

瀬戸順次ら, 感染症誌, 2023;97:6-17.

ターの疫学調査の結果想定された感染伝播の方向性、あるいは関連性不明患者の発病年月や感染性の違いにより想定された伝播の方向性と、ゲノム解析により確認された変異蓄積の方向性は一致していました。次に、近縁株が含まれなかった残る4クラスターでは、全ての患者間の疫学的関連性は不明であり、VNTR分析の識別能不足により本来異なる株をクラスターとしてとらえていたことが確認できました。このように、結核菌ゲノム解析を用いた分子疫学調査では、真に疫学的関連性を追究すべき結核患者を絞り込むことができ、さらに、患者間の感染伝播の方向性に対しても科学的根拠を得ることができるかと理解されます。

山形県では、2021年以降もゲノム解析を取り入れた分子疫学調査を継続していますが、興味深い事実として、COVID-19パンデミック以降、医療機関や高齢者施設などにおける施設内感染が起きていない点があげられます。一方、山形県で2010年前後に経

験した2つの大きな集団感染事例の関連株が2023年になっても確認され続けているという気がかりな点もあります。つまり、結核集団感染事例は一度発生してしまうと後世まで悪影響を及ぼし続けることを、現在身をもって実感しています。

### 結核の準制圧に向けて為すべきこと

人口10万対罹患率10未満の低蔓延国となった日本は、次なる目標として、人口100万対罹患率10未満の「準制圧」を掲げています。罹患率を現在の約8分の1にしようとするこの目標を達成するために、公衆衛生の側から取り組むべき点として、各地域におけるゲノム解析を用いた分子疫学調査の網羅的かつ長期的な展開により、結核の現状を丁寧に把握していくことがあげられ

ます。具体的には、分子疫学調査により、最近の感染伝播は起きていないか、集団感染事例は起きていないかなどを把握し、結核のホットスポットが見出されたならば、その対象に徹底的な対策をおこなっていく取り組みが求められます。約7万年の歴史をもつとされる結核は、そう易々と日本から消え去っていくとは思えません ([Comas I et al. Nat Genet. 2013;45:1176–82.](#))。一人一人の結核患者、一つ一つの感染伝播事例に丁寧に対応し、大きな問題に発展する前に火消しを進めていくこと、それが準制圧を目指すために日本が為すべきことと考えられます。

#### 準制圧に向けて各地域で為すべきこと

人口10万対罹患率10未満の「低蔓延国」となった日本の次なる目標は人口100万対罹患率10未満の「準制圧」

##### 公衆衛生の側で求められる取り組み

各地域においてゲノム解析を用いた分子疫学調査を網羅的かつ長期的に展開することで、結核の現状を丁寧に把握していくこと

- 最近の感染伝播の有無を把握
- 集団感染事例の有無を把握
- 結核のホットスポットへの徹底的な対策

一人一人の結核患者、一つ一つの感染伝播事例への  
丁寧な対応が重要

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。

感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。