

茨城県における結核菌分子疫学解析実施報告  
(平成 29 年 - 平成 30 年)

○中本有美, 海野友梨\*, 相原義之, 木澤千里, 山城彩花, 小川郁夫, 岩間貞樹

※現: 竜ヶ崎保健所

要旨

平成 29 年 1 月～平成 30 年 12 月の 2 年間で収集した結核菌について、VNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats) 型別検査を実施した。県内には 15 パターンのクラスターが形成されていたが、うち疫学的関連不明のものが多数存在していた。さらに、県内の遺伝系統型は全国と比較して非北京型の割合が高く、北京型のうち新興型の割合が高い傾向にあった。

キーワード: 結核菌 分子疫学解析 VNTR 型別 遺伝系統型 北京型

1.はじめに

茨城県の平成29年結核罹患率は人口10万人対11.2と、全国罹患率(13.3)を下回っているが、低蔓延状態と言われる10以下には届いていない。さらに、県内では集団感染事例も毎年発生しており、集団感染の見極めの際に結核菌分子疫学解析を実施してきた。

平成28年11月に国の「結核に関する特定感染症予防指針」が改正されたことを受け、茨城県結核予防計画を改正し、県内で分離された結核菌すべてに分子疫学解析を実施することを目標に加えた。これにより、分子疫学的手法による病原体サーベイランスの推進を図り、新たな集団感染の早期発見や感染経路の解明が期待されている。今回、平成29年～平成30年の2年間における分子疫学解析について報告する。

2.調査方法

2-1.材料

県内で結核病床を有する医療機関 4 か所を中心に平成 29 年 1 月～平成 30 年 12 月の 2 年間で収集した計 267 株の結核菌を材料とした

(表 1)。収集菌株の内訳は、患者年齢平均 70.4 歳 (20 歳 - 100 歳) であった。65 歳以上の患者由来が全体の 71.2%(190 株)であり、すべて日本国籍患者由来であった。一方で、外国籍患者由来は 9.4%(25 株)であり、年齢平均は 34.9 歳 (20 歳 - 61 歳) と、若年層の割合が高かった。患者国籍は中国・インドネシア・ベトナム等のアジア地域であった。

2-2.方法

1)VNTR 型別検査

結核菌 VNTR ハンドブック (地研協議会) に準拠し、24 領域を蛍光プライマーで増幅後、3500xL Genetic Analyzer によりフラグメント測定を実施した。24 領域すべてが一致したものを同一クラスターと定義し、菌株間の VNTR 型を比較した。

2)結核菌遺伝系統型推定

結核菌には Indo-Oceanic lineage や East Asian lineage 等のいくつかの遺伝系統型が存在しており、アジア地域には East Asian lineage が多く分布している。東アジア地域では East Asian lineage の中でも特徴的な遺伝

子型を示す北京型が多く、さらに北京型は祖先型と新興型に分類される。新興型が世界的に蔓延しているのに対し、日本においては祖先型の占める割合が多いと言われている<sup>1)</sup>。VNTR型別結果から瀬戸らの方法<sup>2)</sup>により、北京型とそれ以外（以下、非北京型）に、さらに北京型を祖先型と新興型に分類し、遺伝系統型の推定を実施した。加えて、遺伝系統型割合の特徴を明らかにするため、年齢・国籍ごとにその割合を比較した。

### 3. 結果

#### 1) VNTR型別とクラスター形成結果

収集した 267 株のクラスター形成率は 15.4%(41 株)であり、15 パターン形成された(図 1)。

関連性(家族内・病院内)が明らかなものは 5 クラスターであり、疫学情報の見直しにより、地域内伝播が疑われたクラスターが 3 クラスター見つかった。クラスターの詳細を、表 2 に示す。

クラスターを形成した株のうち、疫学的関連性が不明であった株の患者年齢平均は 72.2 歳、関連性が明確または疑われた株では 58.3 歳であり、関連性不明株で患者年齢平均が有意に高かった。

#### 2) 結核菌遺伝系統型推定結果

VNTR型別結果から遺伝系統型推定を実施した結果は、北京型結核菌 60.3%(161 株)、非北京型結核菌 33.3%(89 株)、推定不能 6.4%(17 株)であった。さらに、北京型結核菌のうち祖先型株が 69.6%(112 株)、新興型株が 30.4%(49 株)であった。

祖先型の年齢平均は 77.0 歳、新興型の年齢平均は 61.9 歳であり、祖先型で年齢が有意に高く、年代別の割合を比較すると、年齢が高くなるにつれ祖先型の占める割合も大きくなっ

た(図 2)。

65 歳以上の患者由来では、北京型結核菌 64.7%(123 株)、非北京型結核菌 31.1%(59 株)、推定不能 4.2%(8 株)であった。さらに、北京型結核菌のうち祖先型株が 78.9%(97 株)、新興型株が 21.1%(26 株)であった。

65 歳未満患者由来では、北京型結核菌 49.3%(38 株)、非北京型結核菌 39.0%(30 株)、推定不能 11.7%(9 株)であった。さらに、北京型結核菌のうち祖先型株が 39.5%(15 株)、新興型株が 60.5%(23 株)であった。

外国籍患者由来では、北京型結核菌 24.0%(6 株)、非北京型結核菌 52.0%(13 株)、推定不能 24.0%(6 株)であった。さらに、北京型結核菌のうち祖先型株が 16.7%(1 株)、新興型株が 83.3%(5 株)であった(図 3)。クラスターの遺伝系統は北京型結核菌祖先型 5 パターン、新興型が 4 パターン、非北京型結核菌が 6 パターンであった(表 2)。

### 4. まとめ

クラスター形成は過去の集団感染や家族内感染だけでなく、関連性不明な集団でも見られた。クラスター形成をした関連性不明な集団において、疫学情報の見直しにより、一部地域周辺での同一パターン発生であることが明らかとなった例もあるが、大半は伝播時期や感染拡大の状況等の詳細解明には至っていない。

疫学的関連性が不明なクラスター形成株については、患者年齢平均が高く、明確な接点が見られないことから、高齢者の内因性再燃による偶発的一致の可能性が高いと考えられた。今後も引き続き保健所や医療機関等と連携し、分子疫学的手法を活用した結核伝播状況の把握に努めていきたい。

茨城県の北京型結核菌の割合は 60.3%で、全

国が 73.8%<sup>1)</sup>であるのに対して低い、一方、非北京型結核菌の割合は高い結果となった。北京型結核菌のうち新興型の割合は 30.4%と、全国の 18.3%<sup>2)</sup>に比べて高い傾向にあった。

年齢・国籍の違いによる遺伝系統型割合を比較すると、65歳未満では新興型の割合が高く、外国籍患者では非北京型結核菌の割合が高かった。県内の新登録患者中の外国籍割合は 12.7%と、全国の 9.1%よりも高く、増加傾向である。加えて、県内には外国籍患者を含むクラスターも存在していた。茨城県内においては、外国籍患者由来株が系統型割合に影響している可能性が考えられた。また、新興型は現在全国的に若年層で流行しており、祖先型よりも伝播力が強く、発病率が高いと考えられている<sup>3)</sup>。

今後は、県内の若年層及び外国籍患者のクラスター形成状況や新興型結核菌割合の推移に注意していく必要がある。

5.謝辞

本調査についてご協力いただいた県内各保健所の皆様に深謝いたします。

6.参考文献

- 1) 岩本 朋 忠 ,kekaku Vol.84,No.12 : 755-759(2009)
- 2) Seto J, Wada T, et al.,Infection, Genetics and Evolution 35 : 82-88(2015)
- 3) 岩本朋忠,複十字 No.329 : 20-21(2009)

表 1 収集菌株内訳

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	90歳以上	合計
収集株数全体	16	13	19	16	40	48	79	36	267
<再掲> 外国籍患者由来株数	11	3	9	1	1	0	0	0	25
外国籍内訳	ベトナム 4 フィリピン 2 中国 1 インドネシア 1 ネパール 1 ミャンマー 1 インド 1	中国 2 フィリピン 1	中国 3 インドネシア 2 韓国 2 インド 1 タイ 1	フィリピン 1	中国 1				25

(単位:株)

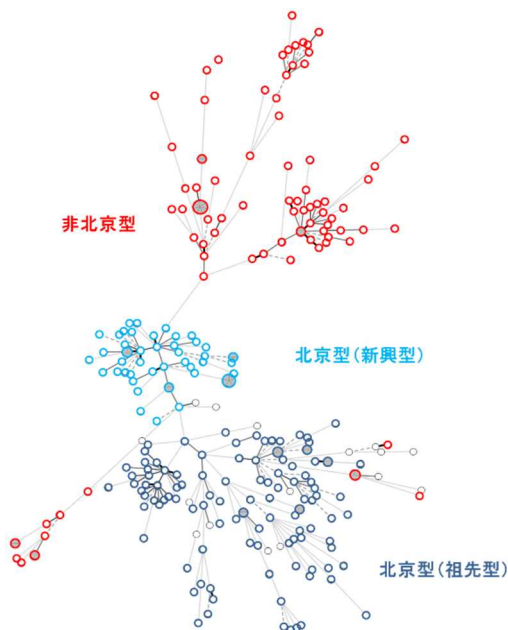


図 1 MST 解析結果

表 2 クラスター詳細

疫学的関連性	一致株数(株)	遺伝系統型
家族内感染+A市繁華街周辺患者	7	非北京型
遊技場利用患者+近隣地域患者	5	北京型(新興型)
平成27年医療機関集団感染	3	北京型(祖先型)
B市繁華街周辺患者		非北京型
関連不明	2	北京型(新興型)
家族内感染		非北京型
家族内感染		非北京型
家族内感染		北京型(新興型)
家族内感染		北京型(祖先型)
関連不明		非北京型
関連不明		非北京型
関連不明		北京型(新興型)
関連不明		北京型(祖先型)
関連不明		北京型(祖先型)

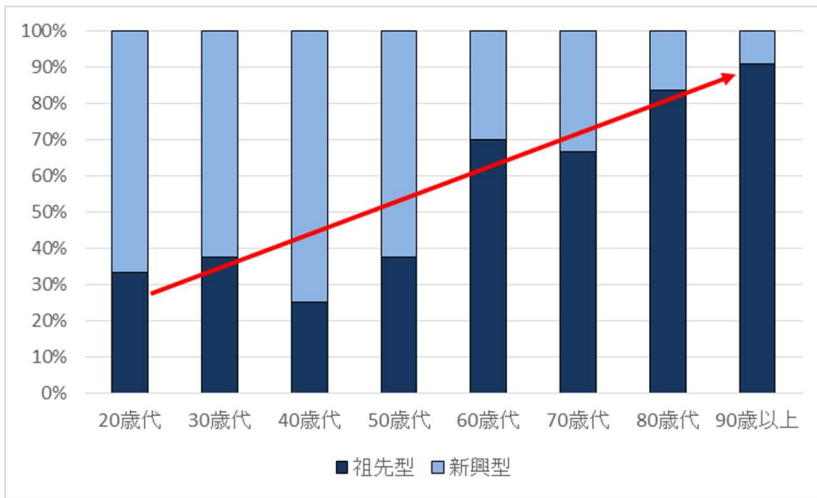


図2 患者年代別の北京型（祖先型・新興型）割合

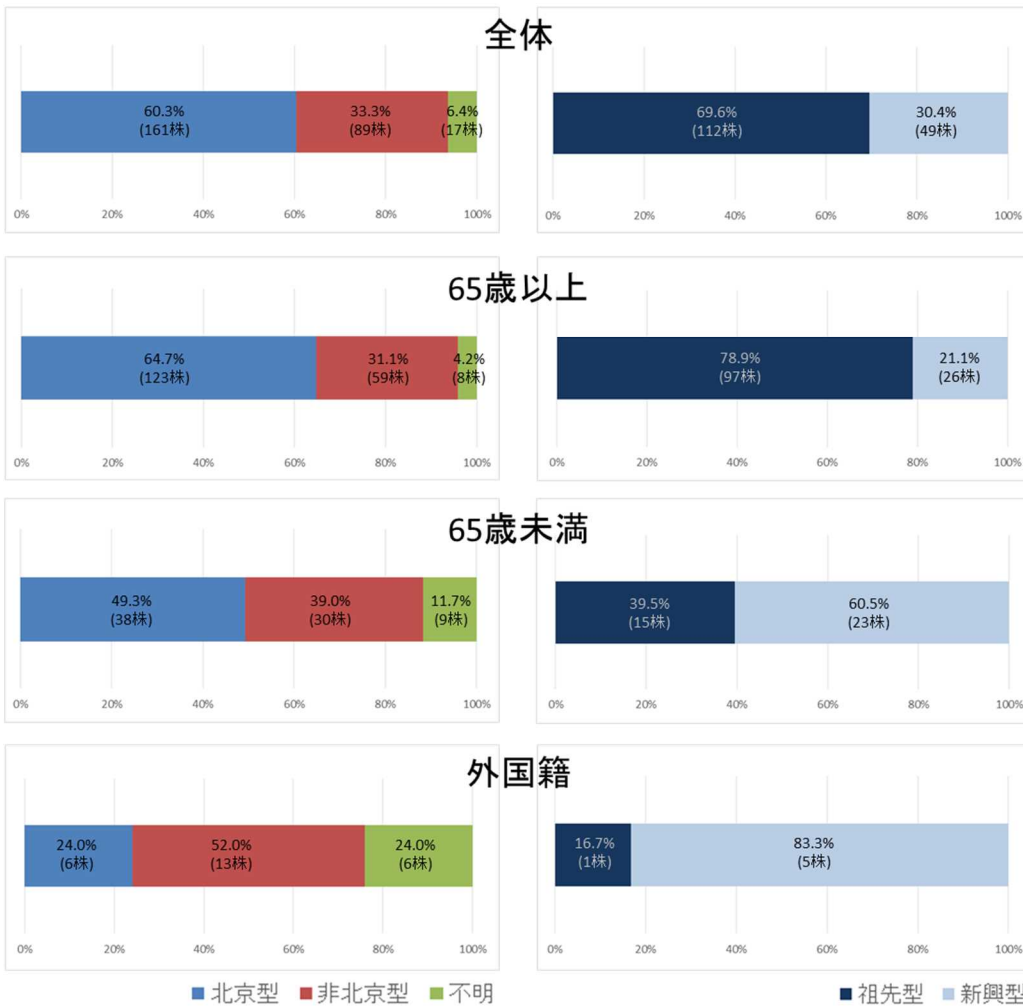


図3 年齢・国籍別遺伝系統型割合