

東京都における薬剤耐性結核菌の出現状況と遺伝子型別

結核は、再興感染症として重要な疾患の一つである。かつて「国民病」、「不治の病」と恐れられた結核は、医療技術の進歩、栄養事情の向上、国をあげての結核対策により、着実に減少したため、現在では「過去の病気」と考える人も多い。また、ストレプトマイシン (SM) をはじめとする有効な抗結核薬の開発により化学療法は各段に進歩し、治療しうる疾病となっている。

東京都における結核患者数の減少傾向は近年鈍化してきており、学校や職場での集団感染も依然として発生している。また、不適切な処方、不規則な薬剤の服用、治療脱落などによって生じる耐性菌の存在も認められる。耐性菌は時に治療を困難にし、集団感染を起こした時には社会的に大きな脅威となりうる。

東京都では平成 18 年より薬剤耐性結核菌の遺伝子型別、蔓延状況の調査、感染拡大阻止対策を目的とし、薬剤耐性結核菌監視事業を開始した。平成 22 年 4 月から 24 年 3 月までの 2 年間に、本事業に基づき、東京都健康安全研究センターに搬入された耐性結核菌は 53 株あり、それらを対象に、薬剤感受性試験ならびに遺伝子型別検査を実施した。

薬剤感受性試験の結果、53 株中 SM 単独耐性は 13 株、イソニアジド (INH) 単独耐性 7 株、RFP (リファンピシン) 単独耐性 1 株、SM と INH の両剤耐性 14 株であった。また、INH および RFP 両剤耐性菌は「多剤耐性結核菌」として扱われるが、18 株が該当した。多剤耐性結核菌のうち、1 株は INH、RFP の 2 薬剤に耐性、6 株は INH、RFP、SM の 3 薬剤に耐性、1 株は INH、RFP、エタンブトール (EB) の 3 薬剤に耐性、1 株は INH、RFP、ニューキノロン (NQ) 系薬剤に耐性、6 株は主要 4 薬剤すべてに耐性、3 株はさらに NQ 系の薬剤にも耐性であった (図 1)。多剤耐性結核菌は治療が非常に困難で、その蔓延防止は結核対策上、非常に重要である。

以上の結核菌株をさらに RFLP (Restriction

fragment length polymorphism) 法および VNTR (Variable numbers of tandem Repeats) 法により解析した結果、薬剤感受性パターンと関連し、同様の遺伝子型を示す株群 (クラスター) が複数認められた。

最大クラスターは SM 耐性株で、RFLP 法では同一のパターンを示し (図 2)、VNTR 法による解析では、解析対象とした 29 領域中 1~2 領域の相違のみであり、それ以外はすべて一致していた。これまでに当センターに搬入された SM 耐性株も同様に、感染事例が異なっても VNTR 法による遺伝子型別では相違がほとんどなく、あっても 1 領域程度である。この遺伝子型の結核菌はいわゆる「M 株」と称されている。本菌による感染事例は、事例間の感染経路 (接触者関係) が不明の場合が多い。また、本菌は、以前から都内各地で多数分離されており、当センターにおける検査総数の 5% を占めている。さらに、都内のみならず国内各地からも同様の遺伝子型で SM 耐性の株が多数分離されており、すでに広範囲に伝播していることが明らかである。

次に大きなクラスターは、SM、INH 両剤に耐性の結核菌株である。VNTR 法では 29 領域が完全一致、あるいは 1~2 領域ずつ相違が認められたがきわめて類似していた。これらとの類似株は過去に 14 株検出され、中には VNTR 法でこれらと完全に一致する株もあったが、都内以外の地域で分離された株には複数の相違領域のある株も存在した。

今回の解析結果から、薬剤耐性株の中にも、薬剤感受性と関連し同様の遺伝子パターンを示す株が複数存在すること、RFLP 法では同一パターンであっても、事例が異なると VNTR 法では一部異なる場合があることが判明した。

VNTR 法は結核菌情報を数値化できるメリットがあり、VNTR の結果に基づいた疫学調査並びに結核菌データベース構築のために重要な手法である。RFLP 法以上の分解能で、株間の正確な分別を実施するためには、少なくとも 24 領域以上の詳細

な解析が必要であるが、M株のように24領域以上でも区別できない菌株もすでに存在している。

結核蔓延阻止のための分子疫学的情報提供を目的として、東京都内におけるVNTR法による結核菌データ化を今後さらに構築・充実していくと

もに、さらなる型別法の向上に向け、新たに分離された株の由来、感染源調査を継続かつ積極的に行っていく必要がある。

(微生物部病原細菌研究科)

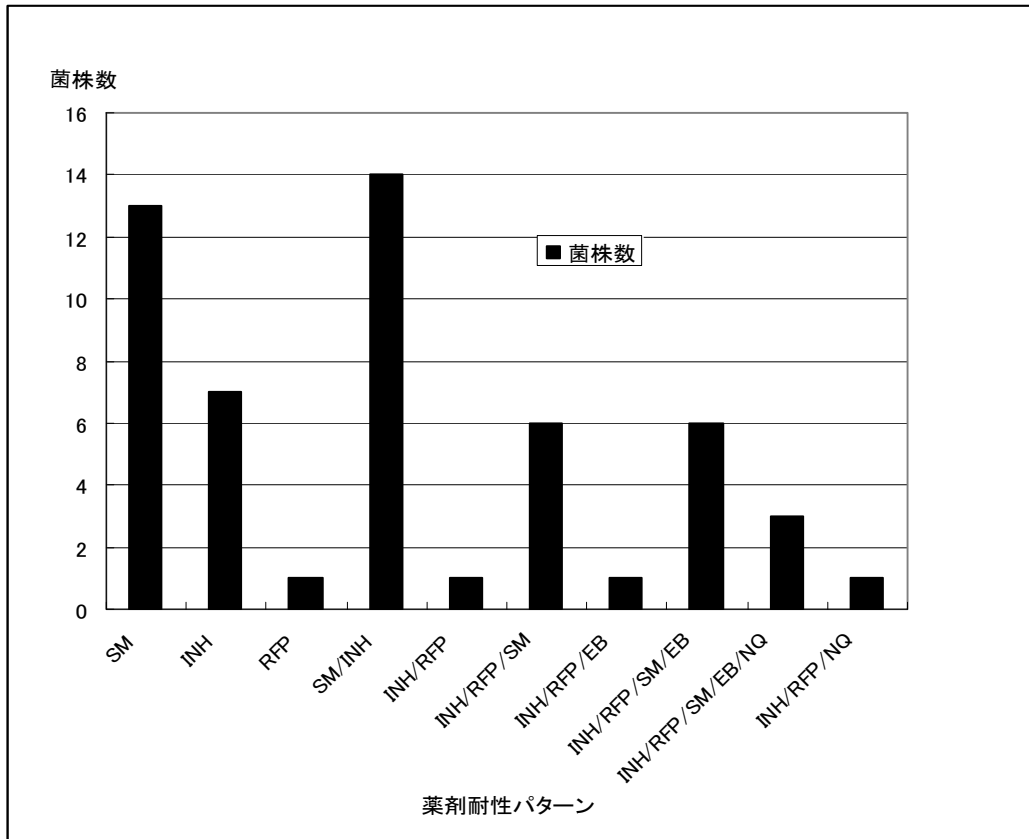


図 1. 結核菌の薬剤感受性パターン (平成 22 年 4 月～24 年 3 月に搬入された 53 株)

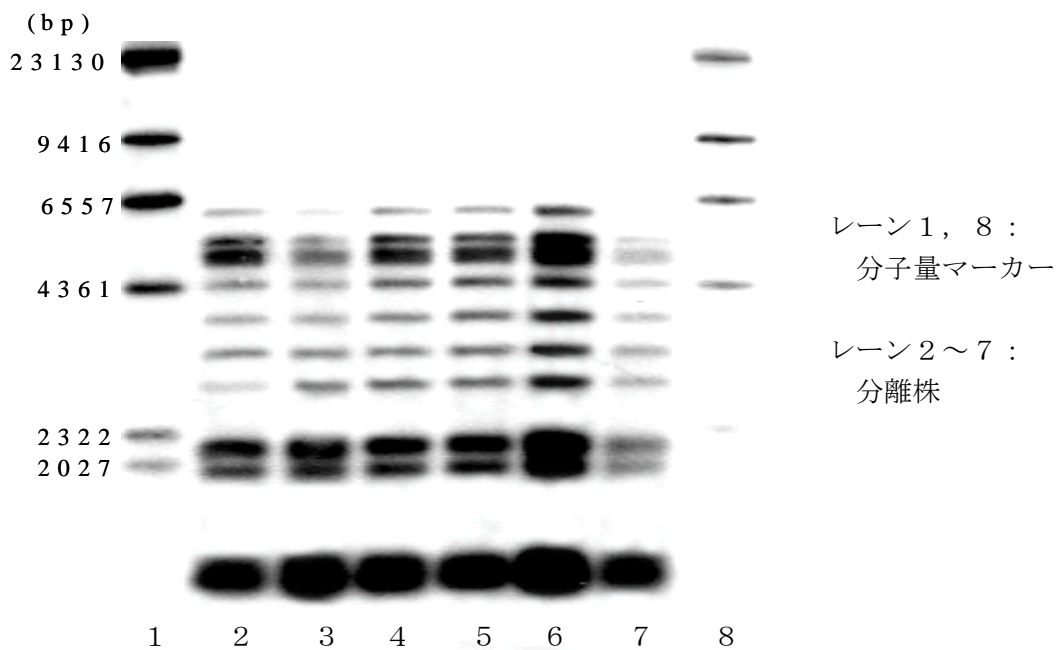


図 2 SM 耐性株の RFLP 法による解析

表1 検査機関別検査件数及び病原菌検出状況

2012年4月分

検査機関名	検査件数	病原菌検出状況													
		コレラ菌		赤痢菌					チフス菌	パラチフスA菌	その他のサルモネラ	腸管出血性大腸菌	その他*	合計	
		O1, O139	O1, O139以外	A	B	C	D	計							
千代田区千代田保健所	243											2			2
中央区保健所	1034														
港区みなと保健所	101 (2)														
新宿区四谷保健センター	0														
文京区保健所保健サービスセンター 本郷支所	28													1	1
台東区台東保健所	70													8	8
墨田区保健所	1361														
江東区深川南部保健相談所	273														
品川区保健所検査室	223														
目黒区碑文谷保健センター	1981														
大田区保健所	1														
世田谷区世田谷保健所	167													6	6
渋谷区保健所															
中野区保健所	8 (1)													4	4
杉並区衛生試験所	1236													2	2
豊島区池袋保健所															
北区保健所	1830														
荒川区保健所	250														
板橋区保健所	1														
練馬区衛生試験所	4590											4		10	14
足立区衛生試験所	785														
葛飾区保健所	2974											1			1
江戸川区保健所	3970													3	3
小 計	21126 (3)											7		34	41
島しょ保健所大島出張所	83														
島しょ保健所三宅出張所	86														
島しょ保健所八丈出張所	91														
島しょ保健所小笠原出張所	60														
小 計	320														
健康安全研究センター	1028 (13)											1	3 (2)	44	48 (2)
小 計	1028 (13)											1	3 (2)	44	48 (2)
合 計	22474 (16)											8	3 (2)	78	89 (2)

() : 海外旅行者分再掲

* : 表2参照

表2 病原菌検出状況(全国及び東京都)

菌 種 名	全国 (2012年3月分)		東京都 (2012年4月分)			
	地研・保健所		健康安全 研究センター	島しょ・区 検査機関	民間登録 衛生検査所	
大腸菌	14	(3)	3		423	
毒素原性						
組織侵入性						
病原血清型						
腸管出血性	10		3	(2)		
その他・不明	4	(3)			423	
赤痢菌	6	(4)				
A群						
B群		(2)				
C群	6					
D群		(2)				
その他・不明						
チフス菌						
パラチフスA菌						
その他のサルモネラ	11	(1)	1	7	13	
O4	3			2	4	
O7	4		1	4	3	
O8	1			1	3	
O9	2				3	
その他	1	(1)				
不明						
エルシニア・エンテロコリチカ					1	
エルシニア・シュードツベルクローシス						
コレラ菌(O1)						
コレラ菌(O139)						
コレラ菌(O1, O139以外)						
腸炎ビブリオ					1	
その他のビブリオ					2	
エロモナス					27	
プレジオモナス・シゲロイデス						
カンピロバクター	38	(14)	21		121	
黄色ブドウ球菌	31		23	19	2375	
A型ウエルシュ菌	8					
ボツリヌス菌						
リステリア・モノサイトゲネス						
セレウス菌					2	
淋菌					51	
クラミジア・トラコマチス						
髄膜炎菌						
レンサ球菌(A群)	65				182	
レンサ球菌(B群)	2				1426	
レンサ球菌(CまたはG群)						
レンサ球菌(その他)					270	
肺炎球菌	4				44	
ジフテリア菌						
百日咳菌	6					
インフルエンザ菌	2					
レジオネラ						
肺炎桿菌						
結核菌						
非結核性抗酸菌						
マイコプラズマ	17					
レプトスピラ						
赤痢アメーバ					1	
マラリア						
その他	3			15	13093	
合計	207	(22)	48	(2)	41	18032

() : 海外旅行者分のうち、全国は別掲、東京都は再掲
 全国の数字は「病原微生物検出情報」(国立感染症研究所)より引用
 民間登録衛生検査所の集計値は、ビー・エム・エルの協力による

表3 性感染症検査成績

2012年4月分

東京都健康安全研究センター

区 分	梅毒検査		クラミジア検査				淋菌遺伝子検査	
			抗体検査		遺伝子検査			
	検査数	陽性	検査数	陽性	検査数	陽性	検査数	陽性
保健所*	247	4	211	55	42	1	62	0
累計(2012年1月～)	993	11	927	222	89	2	287	0

保健所* : 当センターで検査した区または都保健所検体の合計

梅毒検査** : TPLA法とRPR法にてスクリーニングを行い、TPHA法・TPLA法中和試験にて特異性を確認した。

区及び島しょ保健所

	梅毒血清反応			クラミジア抗体				
	検査件数	STS法 陽性	TP抗原法 陽性	検査件数	陽性件数	内訳		
						IgA 抗体陽性	IgAIgG 抗体陽性	IgG 抗体陽性
男	67	0	1	86	20	6	7	7
女	25	0	0	37	13	0	7	6

表4 都内性感染症病原体定点医療機関から送付された検体の細菌検査成績

2012年4月分

東京都健康安全研究センター

検査項目		検査数	検出数	検査材料	臨床診断名	
クラミジア	トラコマチス	遺伝子	24	5	陰部尿道頸管さつ過物/分泌物、尿	尿道炎、クラミジア膺炎、性器クラミジア症、淋菌性尿道炎、膺カンジダ症 トリコモナス膺炎
ナイセリア	淋菌	遺伝子	24	5	陰部尿道頸管さつ過物/分泌物、尿	尿道炎、細菌性膺炎、膺カンジダ症、性器クラミジア症、淋菌性尿道炎、コンジローマ疑い トリコモナス膺炎
		培養	24	3	陰部尿道頸管さつ過物/分泌物、尿	

表5 HIV検査数および陽性数

2012年4月分

東京都健康安全研究センター

区 分	男性		女性		性別不明		合計	
	検査数	陽性数	検査数	陽性数	検査数	陽性数	検査数	陽性数
東京都南新宿検査・相談室	497	7	187	0	0	0	684	7
特別区保健所	176	4	82	0	1	0	259	4
確認検査依頼	2	2	0	0	0	0	2	2
合計(2012年 4月分)	675	13	269	0	1	0	945	13
累計(2012年 1月～)	2709	50	1265	1	2	0	3977	51

区及び島しょ保健所

	男	女	不明
検査者数	281	97	0
陽性者数	2	0	0

表6 東京都におけるヒト由来ウイルス検出状況

2012年4月分

東京都健康安全研究センター

ウイルス/型	検出数	検査材料	臨床診断名
インフルエンザ	AH3	咽頭拭い液、鼻腔拭い液	インフルエンザ
	B	咽頭拭い液、鼻腔拭い液	インフルエンザ、気管支炎、肺炎
アデノ	1型	咽頭拭い液	不明熱、インフルエンザ
	2型	咽頭拭い液	不明発疹症、突発性発疹
	3型	咽頭拭い液	急性咽頭炎、急性扁桃炎
	5型	咽頭拭い液、直腸拭い液	腸炎、気管支炎
ポリオ	1型	咽頭拭い液	不明発疹症
ライノ	19	咽頭拭い液、鼻腔拭い液	不明熱、不明発疹症、上気道炎、気管支炎
単純ヘルペス	1型	咽頭拭い液、皮膚病層、陰部尿道頸管擦過物/分泌物	不明熱、不明発疹症、咽頭扁桃炎、口内炎、陰茎ヘルペス/外陰部ヘルペス疑い
	2型	陰部尿道頸管擦過物/分泌物	陰茎ヘルペス/外陰部ヘルペス
ヒトヘルペス	6型	咽頭拭い液	不明発疹症、突発性発疹、麻しん
	7型	咽頭拭い液	麻しん
EB	5	咽頭拭い液	流行性耳下腺炎、急性扁桃腺炎、不明発疹症
風しん	2	咽頭拭い液	麻しん
RS	2	咽頭拭い液、鼻腔拭い液	気管支炎
ヒトメタニューモ	7	咽頭拭い液、鼻腔拭い液	不明熱、急性気管支炎、肺炎、急性上気道炎
ノロ	G2	糞便、直腸拭い液	感染性胃腸炎
サポ	2	糞便、直腸拭い液	感染性胃腸炎
ロタ	A群	糞便、直腸拭い液	感染性胃腸炎、急性腸炎
ヒトパピローマ	6	陰部尿道頸管擦過物/分泌物	陰茎コンジローマ/疑い
	11	陰部尿道頸管擦過物/分泌物	HPV感染疑い
	56	陰部尿道頸管擦過物/分泌物	HPV感染疑い

表7 東京都におけるウイルス性胃腸炎・食中毒疑い検査成績

2012年4月分

東京都健康安全研究センター

区分	検体数	検出病原体	陽性数
ふん便・吐物	633	ノロウイルス (G I)	25
		ノロウイルス (G II)	161
		ノロウイルス (G I, G II)	17
		ロタウイルス	9
		サポウイルス	3
食品・拭き取り	126	ノロウイルス (G II)	4
		ノロウイルス (G I, G II)	3
合計	759	陽性数合計	222

表8 ヒト由来抗酸菌検出状況

区及び島しょ保健所

	管理健診	家族健診	接触者健診	その他	計
検査件数	2	1	0	0	3
陽性件数	1	0	0	0	1
結核菌	1	0	0	0	1
非結核性抗酸菌	0	0	0	0	0

