

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.46 No. 3 (No.541)

2025年3月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

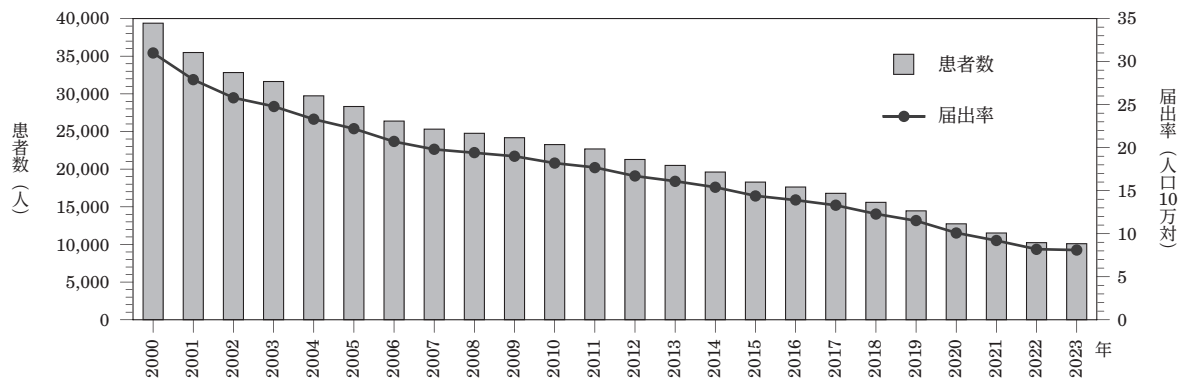
(禁、無断転載)

わが国の最近の新登録結核患者概要 3, 本邦の外国生まれ結核患者の疫学 4, MDR等薬剤耐性定義変更やトレンド 5, 結核診断方法(網羅解析)の利用 6, 結核治療の現状 7, 同一患者由来結核菌株・家族内感染事例由来結核菌株の全ゲノムSNV解析 8, 結核菌ゲノム分子疫学調査:山形県 9, 職場と複数飲食店にまたがる結核集団感染事例:神戸市 10, 結核分子疫学解析が有効であった3事例:川崎市 11, 入国前結核スクリーニング 12, 非結核性抗酸菌症 15, SARIアウトブレイク関連Ad-B14p1日本で初めての探知と拡大への注意喚起 17, 国内初MRBP MT107検出と検査対応:神戸市 18, 夏季に半径5km圏内に地域集積を認めたレジオネラ症事例:東京都 20, 超音波式蒸気発生機能を有するインテリア用品によるレジオネラ症集団感染事例:東京都 22, レジオネラ症集積事例から得られた課題と対策への提言:東京都 23, 医療福祉施設でのSTSS集積事例 24, 2024年度分離エコーウイルス11型遺伝子解析 25

本誌に掲載されている特集の図、表は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された患者および病原体検出に関するデータ、ならびに2)感染症に関する上記1)以外のデータ、に基づいて解析、作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている:地方衛生研究所、保健所、地方感染症情報センター、厚生労働省検疫所、健康・生活衛生局。なお掲載されている原稿は、本誌から執筆を依頼したものである。

<特集> 結核 2023年現在

図1. 新登録結核患者数および届出率(人口10万対)の年次推移, 2000~2023年



(結核登録者情報調査年報集計結果, 2000~2023年)

結核は感染症法において2類感染症に分類される感染症である。結核患者を診断した医師は患者の発生を直ちに保健所へ届け出なければならない(届出基準: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-02.html>)。結核患者の届出の義務化は1951年の旧結核予防法の改定により始まったが、2007年に旧結核予防法は感染症法へと統合された。ここでは、医師による届出を基に全国の都道府県・政令指定都市・特別区から保健所を通じて報告される結核患者の状況(2023年1月1日~12月31日)を取りまとめた2023年結核登録者情報システム(結核サーベイランス)の年報データを中心に、最近の日本の結核患者の発生状況等について述べる。

結核登録者情報システム: 感染症サーベイランスシステムのサブシステムのひとつで、感染症法に基づいて届出された結核患者と潜在性結核感染症治療対象者の情報が、全国の保健所で結核登録票に登録されて入力される。

患者発生動向の概況: 図1に各年の新登録結核患者数および届出率*の年次推移を示す。2023年に新たに結核と診断され届出された患者は10,096人、人口10万対8.1であった。厚生労働省は、2016年に「結核に関する特定感染症予防指針」(健発1125第2号)(以下、予

防指針)において、2020年までに結核罹患率を人口10万対10.0以下にする目標値を掲げた。この目標は2021年に達成されたが、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行の影響も考えられる。

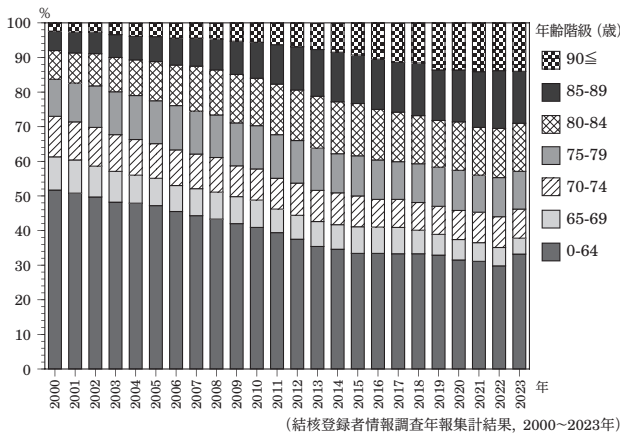
年齢階級別の新登録結核患者数は、2023年は2022年と比較し、15歳以上~39歳以下までの年齢階級で増加がみられ、特に20~29歳では265人(34.1%)の増加となり、これは主に外国出生結核患者の増加によるものである。また、50~59歳では29人(4.0%)の増加となっている。0~14歳の小児結核は37人で、2人(5.7%)の増加となっている。60歳以上の年齢階級では減少となっており、減少数が最も大きかったのは80~89歳で239人(7.6%)の減少となっている。各年齢階級別で全体に占める割合は、80~89歳が28.9%と最も大きくなっている。90歳以上の結核患者数は前年から15人の減少であったが、全体に占める割合は14.0%と0.1ポイントの増加となっている(次ページ図2)(本号3ページ)。

患者の出生国: 2023年の新登録結核患者のうち外国生まれの者は1,619人(16.0%, 出生国不明を除く割合)であった。前年の1,214人から405人(33.4%)の大幅な増加となっている。特に、20~29歳では外国生まれ新登録結核患者数は前年に比べて282人(46.8%)増加して884人となっており、同年齢階級での割合は84.8%

(2ページにつづく)

(特集つづき)

図2. 新登録結核患者の高齢者割合の年次推移, 2000~2023年



と前年から7.3ポイントの増加となっている。30~39歳においても外国生まれ新登録結核患者数は61人(22.3%)増加して334人となり、割合は前年の54.3%から61.6%と7.3ポイント増加している。外国生まれの者の出身国別内訳は、フィリピン317人(19.6%)、次いでベトナム272人(16.8%)、インドネシア231人(14.2%)、ネパール229人(14.1%)となっている(本号4ページ)。

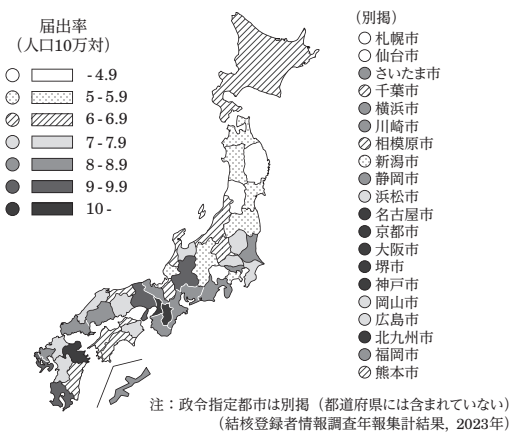
地域別罹患率: 結核患者発生の地理的分布は、全体的には「西高東低」の傾向が続き、同時に都市部への患者発生の集中が進んでいる(図3)。新登録結核患者数が最も多いのは東京都の1,190人で、次いで大阪府の1,145人となっている。一方、結核低まん延の水準である罹患率が人口10万対10.0以下の都道府県数は、43に達している。人口10万対届出率が最も高い都道府県は大阪府の13.1となっている。

新登録結核患者の発見の遅れ: 2023年の新登録肺結核患者のうち、有症状の者の中で受診が遅れた(症状発現から受診までの期間が2カ月以上)患者の割合は、19.9%となっている。このうち30~59歳の有症状菌喀痰塗抹陽性肺結核患者に限定すると、受診が遅れた患者の割合は40.0%であった。

薬剤耐性結核: 2023年に新登録肺結核患者で培養検査陽性となった5,515人のうち、薬剤感受性検査結果が判明した者は4,526人(82.1%)であった。残る989人(17.9%)は薬剤感受性検査未実施または結果未把握であった。薬剤感受性検査結果把握者のうち、3,938人(71.4%)は主要4剤〔イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、ストレプトマイシン(SM)、エタンブトール(EB)]すべての薬剤に対して感受性のある患者であった。INH、RFP両剤に耐性である多剤耐性肺結核患者は35人(薬剤感受性検査結果把握者の0.6%)であった。INH単剤に耐性は219人(4.0%)、RFP単剤に耐性のある患者は17人(0.3%)であった(本号5&7ページ)。

治療成績: 2022年の新登録結核患者10,216人の2023年末までの治療成績は、治癒と完了をあわせた治療成功が64.9%、死亡27.0%、治療失敗0.1%、治療の脱落中

図3. 都道府県別結核届出率, 2023年



断1.9%、転出1.6%、12カ月を超える治療4.3%、判定不能0.2%であった。判定不能には、薬剤耐性などにより標準治療ではない患者、治療内容についての情報が不足している患者等が含まれる。治療成功率は、世界保健機関(WHO)の目標である85%に達していない。その大きな要因は、新登録結核患者の約30%が80歳以上と高齢化し、死亡割合が高いことである。59歳以下の患者の年齢階級別の治療成功割合は82.1-89.9%となっている。

潜在性結核感染症治療対象者: 2023年に新たに登録された潜在性結核感染症の者の数は5,033人であった。そのうち日本出生者は4,002人(79.5%)、外国出生者は911人(18.1%)、不明120人(2.4%)であった。最も登録者が多かった年齢階級は70~79歳の982人で全体の19.5%となっており、60歳以上が49.3%と約半数を占めている。潜在性結核感染症治療対象者の届出数は、最近5年間は5,025-7,684人の中で変動している。

おわりに: 2021年に結核低まん延の水準である結核罹患率10.0以下を達成し、その後も結核低まん延の状態が継続している。しかし、予防指針を軸とした結核対策を持続するとともに、高齢化を続ける結核患者と若中年層での外国出生患者の増加、さらに都市部を中心とする結核患者発生の偏在化による地域間の届出率の格差の顕在化といった課題に対し、結核サーベイランスおよびレファレンスシステムの維持・改良、入国前結核スクリーニングの実施、早期診断・治療完了のために国民、長期滞在外国人、および医療関係者を対象とした教育・啓発、接触者健診体制の充実等、多面的対策が必要である。

*結核において届出率(notification rate)とは、診断された結核患者が、各国の制度に基づいて国や地方政府に、ある一定期間に届け出された数を人口10万人当たりの率で表わしたものである。開発途上国など各国の結核対策の状況によっては患者の届出制度が未整備である場合があり、ある一定期間に実際に発生した結核患者数の人口10万人当たりの率(incidence rate, 罹患率)と届出率の間に差が生じる場合がある。

<特集関連情報>

わが国における最近の新登録結核患者概要：2024年「結核の統計」から

わが国における新登録結核患者の概要

1. 全体の概要

わが国の人口10万対新登録結核患者数は減少を続け、2021年に人口10万対10未満の結核低まん延状況となり、2023年には10,096人で、人口10万対で8.1となっている(図1)。新登録結核患者数の前年比減少率は、2002年以降2019年まで2.2%から7.5%で推移していた。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の世界的流行が起こった2020年以降2022年まで、前年比約10%の減少を示したが、その後はほとんど横ばいで1.4%にとどまっている(図1)。

わが国における新登録結核患者数のうち、15歳未満の小児の届出数は、2006年以降年間100人未満となり、2014年以降は29-59人を維持しており、わが国における小児結核の根絶が間近に迫っていると考えられる。

2. 年齢階級別傾向：高齢化の進行

わが国全体の人口の高齢化傾向を反映して、新登録結核患者においても高齢化が進行しており、近年における高齢者の占める割合は、約3分の2が65歳以上、約半分が75歳以上、約3分の1が85歳以上となっている(本号2ページ特集図2参照)。高齢者における人口10万対の新登録結核患者数は、近年全年齢階層において減少傾向を認めており、新登録結核患者全体に占める高齢患者の割合が大きいため、今後も全体の減少傾向は続くものと推定される。

3. 出身国別の傾向：外国生まれ結核患者の増加

2023年の新登録結核患者10,096人のうち、出生国が把握されていたのは9,825人(97.3%)で、そのうちの1,619人が外国出生者であり、2022年の1,214人から405人増加していた。2023年における新登録結核患者のうちの外国出生者割合は16.0%と、前年の11.9%から大幅に増加している。年齢階級別の外国出生者割合をみると、20~29歳で最も高く84.8%(884人)、10~19歳では69.6%(71人)、30~39歳は61.6%(334人)を外国出生者が占めていた(図2)。

外国出生新登録結核患者の出生国で最も多かったのはフィリピン(317人)で、次いでベトナム(272人)、インドネシア(231人)、ネパール(229人)、ミャンマー(155人)、中国(148人)が続き、外国出生新登録結核患者数の約84%(1,352人)を占めていた。2023年の外国出生新登録結核患者のうち、入国から結核診断までの期間が2年以内の者は53.1%を占めており、入国から結核

診断までが5年以内の者は70.5%を占めていた。

まとめ

わが国は、2021年以降人口10万対の新登録結核患者数が10未満となり、2023年まで結核低まん延状態を維持している。また、小児結核については、根絶を間近にしている状況である。一方、結核患者における高齢化傾向が進行しているとともに、外国生まれ結核患者の数と割合については、特に若年層で増加傾向を認めている。

結核は空気感染を主な感染経路とする慢性呼吸器疾患であるため、その根絶は容易ではない。わが国で結核を根絶するためには、国内における結核対策を辛抱強く継続・推進する必要があるとともに、地球全体の結核根絶を目指した対策も同時に強化する必要がある。

参考文献

- 1) 公益財団法人結核予防会, 結核の統計2024, 2024 (公財) 結核予防会結核研究所臨床疫学部 入国前結核スクリーニング精度管理センター 大角晃弘

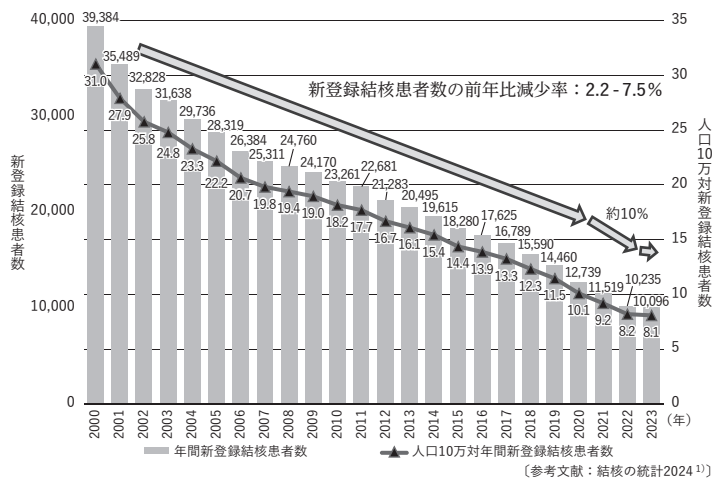


図1. 新登録結核患者数と人口10万対新登録患者数の年次推移, 2000~2023年

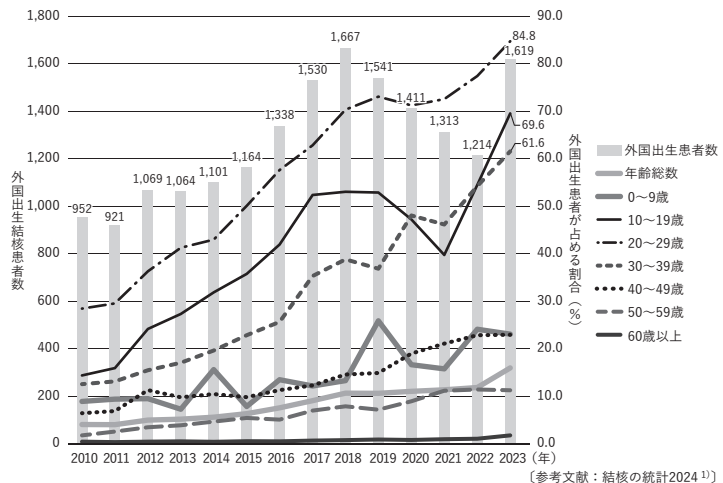


図2. 外国出生結核患者数と年齢階級別に見た新登録結核患者のうち外国出生患者が占める割合の年次推移, 2010~2023年

<特集関連情報>

本邦における外国生まれ結核患者の疫学

2023年に本邦で届出のあった結核患者数は10,096人であり、うち1,619人は外国生まれであった。本稿ではこれら外国生まれの結核患者について、時、場所、人の事項に分け、疫学的に概括する。

時

外国生まれ結核患者数は、2000年に837人であったが、2023年には1,619人と増加してきた。図1に年齢階層別外国生まれ結核患者割合の推移を示す。2000年には全年齢で2.4%であったものが、2023年には16.0%と約7倍となった。特に、20～29歳の年齢階層では、2023年には84.8%が外国生まれの患者で占められるようになった。

場所

図2に都道府県別の全結核患者に占める外国生まれの結核患者の割合の地理的分布を示す。群馬県(38.5%)、福井県(33.3%)、岐阜県(29.0%)などでその割合は高い。

人

図3に外国生まれ結核患者の出身国を示す。上位はフィリピン(317人)、ベトナム(272人)、インドネシ

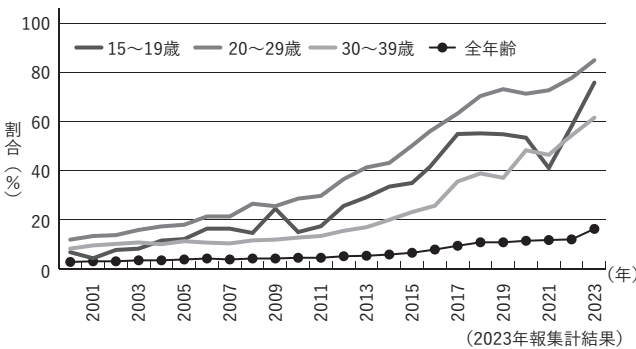


図1. 結核患者に占める外国生まれの割合, 2000～2023年

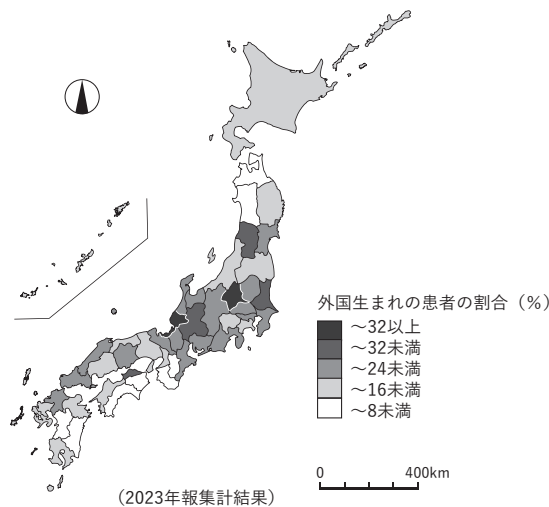


図2. 全結核患者に占める外国生まれの結核患者の割合の地理的分布, 日本, 2023年

ア(231人)、ネパール(229人)、ミャンマー(155人)、中国(148人)の順となっている。図4に2023年の外国生まれ結核患者の性・年齢階層別報告数を示す。20代の外国生まれの結核患者数は、男女それぞれ400名以上と圧倒的に多い。

イソニアジドおよびリファンピシンは、抗結核薬の中で特に作用が強力な薬剤であり、これら2剤に耐性の結核(多剤耐性結核)は、治療が長期にわたったり、副作用の頻度がやや多い薬剤を使用しなければならず、治療に難渋する。多剤耐性結核については、日本生まれの結核患者においては2023年に16人(0.4%)であったが、外国生まれの結核患者においては19人(2.8%)と、7倍の頻度であった。

結論

本邦における結核患者は、特に20代を中心に外国生まれの結核患者が大部分を占める。多剤耐性結核についても、日本生まれの結核患者ではその割合は極めて低いが、外国生まれの結核患者では無視しがたい程度の割合を占める。今後、結核対策の中心は、外国生まれの患者対策にシフトしていくことになると考えられる。

(公財)結核予防会結核研究所
対策支援部 太田正樹

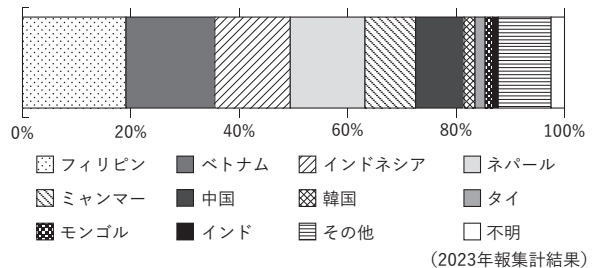


図3. 外国生まれの結核患者の出身国, 2023年 (n=1,619)

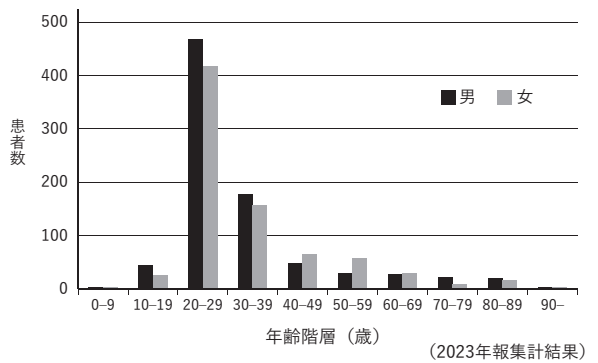


図4. 外国生まれの結核患者の性・年齢階層別分布, 2023年

<特集関連情報>

多剤耐性結核菌等の薬剤耐性の定義の変更やトレンドについて

多剤耐性結核菌 (multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: MDR-TB) は結核の治療に用いられる主要薬剤であるイソニアジド (Isoniazid: INH), リファンピシン (Rifampicin: RFP) およびピラジナミド (Pyrazinamide: PZA) のうち, INHとRFPの両方の薬剤に耐性を有するものを指す。世界保健機関 (WHO) は2019年にそれまでMDR-TBの治療の主力としていた注射剤 (Amikacin, Kanamycin, Capreomycin) の使用を基本的に中止し, Bedaquiline (BDQ) を中心とする全経口薬による治療にシフトした¹⁾。これは, 患者が長期間の注射剤の治療に堪えられないことが原因とされている。その当時, 超多剤耐性結核菌 (extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: XDR-TB) の定義はMDR-TBに加えて, 少なくとも1つのフルオロキノロン薬および少なくとも1つの二次注射薬 (前述の3剤) に耐性を有していること, とされていた²⁾。しかしながら, WHOが治療方針を変更したことにより, 注射剤への耐性を含むXDR-TBの定義は意味をなさなくなった。

WHOが2021年1月27日にwebサイト上で公表した「Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020」³⁾によると, XDR-TBの定義が変更され, 2021年1月から適用された。WHOは将来的にまた定義が変更されることも想定し, 今回のXDR-TBの変更に至っている。表にWHOが定める薬剤のカテゴリーを示す。新しいXDR-TBの定義は, 従来のMDR-TBに加えて, 少なくとも1つのフルオロキノロン薬およびもう1つのグループA薬剤に耐性を有すること, となっている。ここでグループAの薬剤とはレボフロキサシン (Levofloxacin: LVFX), モキシフロキサシン (Moxifloxacin: MFLX), ベダキリン (Bedaquiline: BDQ) およびリネゾリド (Linezolid: LZD) となっている (表)。LVFXとMFLXはフルオロキノロン薬であるから, LVFXとMFLXのどちらか一方に耐性で, なおかつBDQとLZDのどちらかに耐性を有するMDR-TB, という定義となる。

XDR-TBの変更が発表された当時, 結核菌のうち日本において感染症法第56条の16に規定される三種病原体等に該当するのは, 旧XDR-TBに該当する結核菌であり, 世界的にXDR-TBの定義が変更されるに当たって, 薬剤耐性菌 (AMR) サーベイランス情報収集上の問題もあるため, 日本国内でも新しいXDR-TBの定義に合わせて三種病原体等に該当する結核菌の定義を変更する必要がある。

あった。これに対応して, 日本でも令和5 (2023) 年5月26日の厚生労働省健康局結核感染症課課長通知により, WHOの定義に合わせた三種病原体等としての結核菌が定義され, XDR-TBが三種病原体等となった。

三種病原体等であるXDR-TBの同定方法は, 日本結核病学会 (現在の日本結核・非結核性抗酸菌症学会) の指針が示す試験方法または米国のClinical & Laboratory Standards Institute: CLSI (臨床および検査室基準設定機構) が示す試験方法による薬剤感受性試験において行うものとする, とされている。しかしながら, 上記の新XDR-TB定義にあるBDQとLZDについては, いずれの基準にも方法が示されていない。また検査キットが市販されていないため, 一般検査室でこれらの薬剤感受性試験を実施するのは基本不可能と思われる。日本国内で1年間に発生するMDR-TBの数は30件程度と推定されるので, MDR-TBが三種病原体等に相当する結核菌であるかどうかを確定するには, BDQ, LZDおよびLVFX/MFLXの感受性試験について結核予防会結核研究所抗酸菌部へ依頼する (LVFXは市販のキットで判定可能である。LVXFとMFLXには基本的に交叉耐性がある)。

MDR-TBの患者数はこの10年間で漸減しているが, 全分離株におけるMDR-TBの割合は増加傾向にある。これは, かつて日本出生者が獲得耐性として持っていたMDR-TBが減少し, 代わりに外国生まれ結核患者によるMDR-TBの持ち込みが増加していることによる⁴⁾。海外ではBDQ+LZD+Pretomanidによる短期化学療法が拡大しつつあり, 今後XDR-TBが増加する可能性は考えておかねばならない。当然ながら, 適切な検査法も準備する必要がある, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班で進行中である。

参考文献

- 1) WHO, WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019

表. 世界保健機関 (WHO) が定める薬剤のカテゴリー

カテゴリー	薬剤
グループA 3薬剤すべてを含める	<ul style="list-style-type: none"> レボフロキサシンあるいはモキシフロキサシン (Levofloxacin or Moxifloxacin) ベダキリン (Bedaquiline) リネゾリド (Linezolid)
グループB 1剤追加あるいは両剤使用	<ul style="list-style-type: none"> クロファジミン (Clofazimine) サイクロセリンあるいはテリジドン (Cycloserine or Terizidone)
グループC レジメンを完了するために追加し, グループAとBの薬が使用できない場合	<ul style="list-style-type: none"> エタンブトール (Ethambutol) デラマニド (Delamanid) ピラジナミド (Pyrazinamide) イミペネム/シラスタチンあるいはメロペネム (Imipenem–cilastatin or Meropenem) アミカシンあるいはストレプトマイシン (Amikacin or Streptomycin) エチオナミドあるいはプロチオナミド (Ethionamide or Prothionamide) パラアミノサリチル酸 (<i>p</i>-aminosalicylic acid)

- 2) WHO, Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control, Weekly Epidemiol Record 81: 430-432, 2006
- 3) WHO, Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020, 2021
<https://iris.who.int/handle/10665/338776>
- 4) 公益財団法人結核予防会, 結核の統計2024, 2024
 (公財) 結核予防会結核研究所
 抗酸菌部 御手洗 聡

<特集関連情報>

結核診断方法(網羅解析)の利用について

結核の診断方法は、感染部位と思われる臓器由来の検体から結核菌を検出同定することに尽きる(必要条件)。現在の一般的な細菌学的検出技術の検出限界は100 CFU/mL程度なので、ある程度活動性の結核が進展した状態でないとこれだけの濃度で検出できない。逆をいえば、一般的な結核菌検出技術で検出できた場合はほぼ間違いなく活動性結核であるといえる。しかしながら、現在の診断感度で満足かと問われると、否と回答せざるを得ない。可能な限り高感度かつ迅速な結核菌検出が望まれるのは間違いない。

わが国の結核の罹患率は漸減して低まん延状況となり(罹患率8.1/人口10万)¹⁾、非結核性抗酸菌症が漸増している(推定罹患率19.2/人口10万)²⁾。確率的に考えれば、塗抹や培養検査で抗酸菌を検出したとしても、その多くは非結核性抗酸菌である確率が高い、ということになる。したがって、高感度かつ迅速であることに加えて、結核菌について高い特異性を有することも必要となる。可能であれば、非結核性抗酸菌までカバーして検出同定できれば、より臨床的には有用性が高くなる。結核が臨床的に稀少な疾患となりつつあることを背景として、特異性を維持しつつ、従来よりも高感度な結核菌検出法が必要とされている。

結核に関する主要な問題のひとつは、長年にわたる抗結核薬の使用の結果としての薬剤耐性(獲得耐性)である。さらに近年では、薬剤耐性結核の多い海外で感染して日本国内で発病する外国生まれ結核患者が増加していることから、輸入感染症としての薬剤耐性結核も増加している。特に海外では、新薬の併用による多剤耐性結核治療が一般化しているため、日本にはないパターンの薬剤耐性による結核も危惧されている。これらの薬剤感受性を、特に臨床検体から直接迅速かつ網羅的に解析することも、必要な技術である。

1. 網羅的診断技術

現在、日本国内で製造販売承認を受けている抗酸菌網羅検出キットとして「MEBGENTM抗酸菌核酸同定キット(医学生物学研究所)」(保険未記載)がある。

本試薬は、喀痰または培養菌中の抗酸菌DNAを検出する試薬であり、結核菌および*Mycobacterium avium-intracellulare* complexならびに*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus*などの一般的に臨床で分離される非結核性抗酸菌28菌種を1回の検査で検出同定することができる³⁾。基本技術はLuminexであり、ある程度の定量性もあると報告されており、臨床利用に期待がある。

網羅性および高感度を追求すると、メタゲノム解析(metagenomic next generation sequencing: mNGS)が主要な候補となり得る。16S-ITS領域をPCR増幅して次世代シーケンシング(next generation sequencing: NGS)を行う方法が一般的で、複数の外部検査サービスが利用可能である。得られた配列を用いてデータベースに対する相同性検索および系統分類解析を実施することにより、対象検体中にどのような微生物がどれくらい存在しているかを明らかにすることが可能である。ただし標的となる遺伝子濃度が極めて低い場合、臨床検体ではしばしばヒトゲノムとの競合が発生し、標的遺伝子が増幅されない場合がある。そのような場合は、検体から抽出したDNAを用いて、核酸増幅を行わずにライブラリー調製を行い、大量のヒトゲノムを含んだ状態のままNGSを実施する(shotgun mNGS)。稀少な遺伝子標的を検出するには膨大なリード数が必要となるが、より詳細かつ高感度な細菌叢解析が可能である⁴⁾。

2. 網羅的薬剤感受性試験

表現型薬剤感受性試験は、対象とする薬剤の種類を拡大すれば良いので、その意味では十分に網羅的である。ただし薬剤数を増やしただけコストは増加する。従来の標的遺伝子を個々に増幅してシーケンスする方法も同様で、標的を増やせば網羅的になるが、コストは幾何級数的に増加する。

結核菌ゲノム解析の強みは、標的遺伝子をそれぞれ増幅してシーケンスする従来の方法に比べて遺伝子のカバレッジが極めて広範で、それだけ耐性変異を高感度に検出することが可能になる点である。現在、ゲノムシーケンスと引き続く遺伝子変異(mutation/indel)解析が遺伝子型薬剤感受性試験(genotypic drug susceptibility testing: gDST)の標準的な方法となっている。ゲノムによるgDSTは確かに網羅的であるが、結核菌ゲノム解析では大量の結核菌DNAが必要となり、培養したコロニーから核酸を抽出する経過を経るため、従来同様時間がかかるのが難点である。

そこで、耐性遺伝子をマルチプレックスPCRで平行して増幅し、アンプリコンをディープシーケンスするtargeted NGS(tNGS)が迅速かつ網羅的結核菌gDSTとして普及しつつある。Deeplex Myc-TB (Genoscreen, France)が先進工業国では広く普及している(日本未承認)が、15種の薬剤に対する遺伝子変異を2~3日以内に検出することが可能である⁵⁾。

参考文献

- 1) 公益財団法人結核予防会, 結核の統計2024, 2024
- 2) Hamaguchi Y, *et al.*, ERJ Open Res 11: 00337-2024, 2025
- 3) Uwamino Y, *et al.*, Microbiol Spectr 11: e0516222, 2023, doi: 10.1128/spectrum.05162-22
- 4) Sun W, *et al.*, Int J Infect Dis 103: 91-96, 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.165
- 5) Cabibbe AM, *et al.*, J Clin Microbiol 58: e00632-20, 2020, doi: 10.1128/JCM.00632-20

(公財) 結核予防会結核研究所
抗酸菌部 御手洗 聡

<特集関連情報> 結核治療の現状

結核と診断されたのちの対応について記載する。記載事項は、1. 治療の必要性とその原理、2. 用いる薬剤、3. 隔離治療、4. 薬の確実な内服のための服薬確認 (DOTS) についてである。

1. 治療の必要性

結核菌による体の状態としては、「潜在性結核感染 (latent tuberculosis infection: LTBI)、つまり、ツベルクリン反応検査あるいはインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA, 商品名としては、クオンティフェロンTB gold plusとT spot TB検査が日本では承認されている) で結核菌に感染していると判断されている状態」、と、「発病、つまり、症状があり結核菌が確認されているか結核菌が確認されていないが臨床的に結核菌による病気と推定されている状態」、の二分法が行われ、LTBIについてはLTBI治療、発病の事態については結核症の治療、といわれてきた。結核症については、「症状のない軽症の状態から死に至る直前の重篤な状態」まで範囲が広い。最近では、特にIGRA陽性の接触者においては、コンピューター断層撮影検査やポジトロンエミッション断層撮影等でごく軽微な状態の、菌が見つからない結核症の状態で見られる者もみられるようになった。重症の結核症においては、他者への感染性があることが多く、また、患者自身にも生命の危険が迫ることが多く、通常は治療の対象である。軽症の結核症については、その時点では他者に対する感染の危険はなく、また自らも症状がなく、放置しても自然治癒が半分前後の確率で期待できる。しかし、放置した場合に他者への感染性を獲得した時点、あるいは自分が死亡に至る危険にさらされている状態となったら、速やかにそれを察知して治療できるか、というと、多くの場合、病勢の進行をリアルタイムに知ることは不可能であることが多く、現実的には軽症であっても治療の対象となっている。LTBIについては、発病の危険が高い結核患者と新たに接触した者、および、毎年5-7%発

病するHIV陽性の結核感染者など、免疫抑制状態で発病しやすい者がLTBI治療対象となる¹⁾。

2. 薬剤の選択

結核症の標準治療は1996年以来、イソニコチン酸ヒドラジド (イソニアジド: INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) もしくはストレプトマイシン (SM)、ピラジナミド (PZA) の4剤2カ月投与の後、INH + RFPの2剤6カ月治療が標準である。実際には2023年の新登録結核患者10,096人中の治療開始時の選択薬剤²⁾は、この標準治療が6,342人 (62.8%)、これ以外のINH, RFP, PZAを含む3剤以上の治療が170人 (1.7%)、INH, RFPを含むがPZAを含まない3剤以上の治療が2,726人 (27.0%)であった。INH, RFP, PZAに加えEBまたはSMを含む4剤併用治療の割合は、2012年以来60%前後で大きな変化はみられていない。また、年齢が上がるに従いPZAを含む治療の割合が減少する傾向がみられ、80歳以上ではPZAを含まない治療が標準治療より多くなっていた。結核治療においては、有効な薬を用いた複数薬剤での治療が通常である。空洞を有するような結核菌は体内に 10^8 以上の結核菌が存在し、どの薬でも 10^{-8} 以上の確率で耐性遺伝子変異を起こす。よって、体内には耐性菌が存在し、1剤で治療すれば感性菌は減少するが耐性菌は増加し、最終的には体の中は耐性菌で置き換わってしまう。日本人では過去に結核治療歴がない患者でも3%程度がINH耐性、0.4%程度がRFP耐性と少ないため、多くの場合は、上記の標準治療で十分であるが、INH耐性患者に上記治療を行うと、2カ月の間に十分菌が減らなければ後期2カ月はRFPの単剤治療となってしまう、その時点でRFP耐性の変異株が存在すると、治療終了までにRFP耐性の菌に置き換わってしまう。INH耐性患者で標準治療を行うと、10%程度治療失敗または耐性化再発を起こす。よって、治療開始時に耐性の有無を知って治療を行うことが望ましい。これまで、薬剤耐性を知るためには、培養による薬剤感受性検査を行うことが必要で、薬剤耐性の有無が判明するまで0.5~3カ月かかるのが標準であった。耐性遺伝子変異の検査の日本での嚆矢はニプロ社のINH, RFP, PZAのジェノスカラーであったが、検査手順が複雑であったため普及しなかった。現在RFPについてはGeneXpertの機械が各病院に普及し、ベックマンコールター社のXpert MTB/RIF「セフィエド」、INHとRFPについては検査センターで実施できるロシュ社のコバスMTB-RIF/INHによる検査が普及しているが、INHの耐性遺伝子検出については耐性でも遺伝子変異なしとされることがあり³⁾、検査結果を考慮した治療選択については日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (学会) の推奨を参考にされたい⁴⁾。

なお、日本では耐性よりも薬の有害事象のために標準治療ができない例が多くみられている。学会では、結核治療のカギとなる、INHとRFPが使えないときのレ

ジメンの推奨を行っている⁵⁾。薬の有害事象発生時には、有害事象を減らすことを念頭に置きすぎるため、しばしば少数の薬の使用、量を減らした治療、などが行われる。学会の推奨文書では、治療開始早期には多くの薬を併用して菌をできるだけ早期に減らして、その後できるだけ多剤併用を継続することにより、耐性化の危険を減らし治療失敗させないことを強調しており、十分な数および量の薬を継続することが重要である。特に、結核の治療失敗の判断は培養検査によって行うが、培養陽性となるのは検体を採取してから数日、あるいは、数週間か後であり、実際に培養が生えて治療が適切でないと判断された時期には、検体採取時点以上に耐性の獲得などが進んでいる場合がある。

3. 隔離治療

喀痰塗抹陽性の結核症は他者への感染性があるとみなされるため、日本では入院勧告制度が行われている。また、隔離解除の基準は喀痰塗抹または培養の陰性化を必要としている。他国では、原則隔離入院という国は少なく、全身状態不良など医療上必要な場合と、住所不定者や外国出生者など、生活基盤が弱い弱なため外来治療となると治療中断する危険が高い者とが通常入院の対象となる。欧米では患者の過半数がまん延国出身者であり、後者の理由のため結核患者の多くは実際には入院しているが、塗抹か培養の陰性化は結核患者のため空気感染対策対応病床から一般病床へ移る際には必要とされ、全身状態の改善もしくは生活基盤の改善がなされれば退院となっている。

4. 服薬の確認

結核治療は6カ月～1.5年程度と、通常の感染症治療より長く、一方、血圧や糖尿病治療のように年余にわたって習慣化するよりは短い。そのため、治療途中で中断することがしばしばみられる。治療の中断は、再発の危険を高める。そのため、治療を中断させないための工夫が、保健所の主導する服薬確認であり、感染症法53条15では、服薬確認への協力を医療機関に課している。「医師は、結核患者を診療したときは、本人又はその保護者若しくは現にその患者を看護する者に対して、処方した薬剤を確実に服用することその他厚生労働省令で定める患者の治療に必要な事項及び消毒その他厚生労働省令で定める感染の防止に必要な事項を指示しなければならない」。

参考文献

- 1) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会, 結核 88: 497-512, 2013
- 2) 公益財団法人結核予防会結核研究所, 都道府県指標値2023年版, https://jata-ekigaku.jp/wp-content/uploads/2024/12/2023TB_index_p.xlsx
- 3) Aono A, *et al.*, Tuberculosis (Edinb), 2022, doi: 10.1016/j.tube.2022.102199
- 4) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会, 社

会保険委員会, 抗酸菌検査法検討委員会, 結核 98: 127-131, 2023

- 5) 日本結核病学会治療委員会, 結核 93: 61-68, 2018
(公財) 結核予防会結核研究所
(公財) 結核予防会複十字病院
吉山 崇

<特集関連情報>

同一患者由来結核菌株・家族内感染事例由来結核菌株の全ゲノム一塩基多型 (SNV) 解析

近年、結核菌全ゲノム長を対象として一塩基置換部位を比較する結核菌全ゲノム一塩基多型 (SNV) 解析が比較的容易に実施可能となった。欧米では、結核菌全ゲノムSNV解析による結核感染経路解明において「疫学的関連がある場合のSNVs数は5以下」という基準が示されている¹⁾。しかし、日本の結核状況は、罹患率が高いことや分離株の8割が北京型株であることなど、欧米とは大きく異なる。日本国内株での「変異の閾値」を確認するため、同一患者由来16事例、家族内感染事例16事例由来の結核菌株について全ゲノムSNV解析したので報告する。

対象と方法

24loci-number of tandem repeat型別法²⁾により同一菌株と判定された再発14事例由来29株、1患者の複数の臨床検体からそれぞれ結核菌が分離された2事例由来5株、同一感染源由来と判定された家族内感染16事例由来32株の結核菌株を対象とした。菌株分離間隔の計算には、菌株記録の発症日や検体採取日を使用し、これらの日付が記載されていない場合は菌株搬入日を使用した。対象菌株を再培養してゲノムDNAを精製、イルミナNextSeq 550またはMiSeqにより全ゲノムリードを取得し、解析パイプラインMTBseqにより全ゲノムSNV解析を実施、閾値を75%以上に設定してSNVsを検出し、Median Joining Networkによりネットワーク図を取得した。

結果

対象32事例の菌株間SNVs数は0が10事例、1が8事例、2が7事例、3が4事例、4が2事例、6が1事例であった。SNVs数が6であった事例は家族内感染で、結核菌全ゲノムSNV解析で家族2名以外に感染源があったと推測できる結果となり、推定感染源からのSNVs数はそれぞれ1と5であった。

菌株分離間隔とSNVs数の分布を次ページ表に示す。菌株分離間隔1年未満の事例では0-3、1~2年では0-4、2~3年では0-1、3~4年では0、4~5年では0-6、5~6年では2-4、6~7年では1、7~8年では2-3であった。菌株分離間隔が10年以上の事例は1事例が分離間隔10年の再発事例由来でSNVs数は3、もう1事例は分離間隔が14年の家族内感染事例でSNVs

表. 同一患者由来結核菌株・家族内感染事例由来結核菌株の菌株分離間隔とSNVs数

菌株分離間隔 (年)	SNVs数						合計
	0	1	2	3	4	6	
1未満	2	4	2	1			9
1~2	2	1	2		1		6
2~3	2	1					3
3~4	2						2
4~5	1	1				1	3
5~6			2	1	1		4
6~7		1					1
7~8			1	1			2
10以上	1			1			2
合計	10	8	7	4	2	1	32

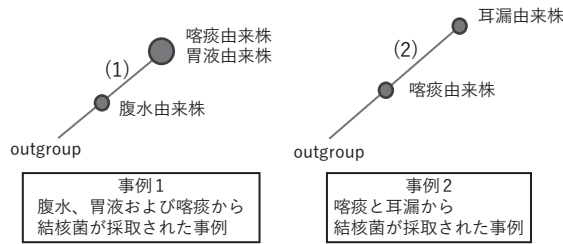


図. 同一患者の異なる検体から採取された結核菌株の全ゲノムSNV解析結果

数は0であった。

1患者の複数の臨床検体からそれぞれ結核菌が分離された2事例は、同時期に同一患者の異なる臨床検体から結核菌株が分離された事例であった。これら2事例の全ゲノムSNV解析結果を図に示す。腹水・胃液および喀痰から同時期に結核菌が分離された事例1では、胃液と喀痰由来株はゲノムでも同一であったが、腹水由来株と比べるとSNVs数が1あった。喀痰と耳漏からそれぞれ結核菌が分離された事例2では、喀痰由来株と耳漏由来株のSNVs数は2であった。

考察

菌株分離間隔が1年未満から14年の同一患者由来株および家族内感染事例由来株を全ゲノムSNV解析したところ、SNVs数は0-6であった。SNVs数が6の事例は対象外に推定感染源があり、SNVs数が1の事例と5の事例と考えられた。これらの結果から、日本での結核菌全ゲノムSNV解析でも「疫学的関連がある場合のSNVs数は5以下」と考えてよいと示唆された。

同一患者由来事例株の全ゲノムSNV解析では、同一患者から同時期に異なる部位から採取された結核菌株にSNVsがみられた。このことから、患者体内の異なる結核病巣で異なるSNVsの蓄積が起こることが示された。結核集団感染事例由来株を全ゲノムSNV解析した場合、発症時期や病型から続発患者であることがあきらかな患者由来株が初発患者と判定されるなど、全ゲノムSNV解析結果と実地疫学情報に齟齬が起きることがある。1人の患者から異なるSNVsの蓄積を持つ複数の菌株が検出されることが、このような齟齬が起こる一因になっていると考えられる。

参考文献

1) Walker TM, *et al.*, Lancet Infect Dis 13: 137-146, 2013

2) Iwamoto T, *et al.*, PLoS One 7: e49651, 2012
 地方独立法人大阪健康安全基盤研究所
 微生物部細菌課
 田丸亜貴 山本香織
 (公財) 結核予防会結核研究所
 抗酸菌部結核菌情報科
 村瀬良朗
 神戸市健康科学研究所
 岩本朋忠

<特集関連情報>

山形県における結核菌ゲノム分子疫学調査

本稿では、山形県で2022年に開始した結核菌ゲノム分子疫学調査の概要および今後の展望についてまとめた。

山形県では、2009年より菌陽性結核患者全例を対象として結核菌株を収集し、反復配列多型 (VNTR) 分析を用いた分子疫学調査を実施している。その中で、結核の感染源・感染経路追究における分子疫学調査の有用性が見出された。一方、VNTR分析で形成されたクラスターの約半数で患者間の疫学的関連性が不明であり、結核菌の異同を識別しきれていないのではないか、という懸念を抱えていた¹⁾。そこで、2022年11月より、VNTRクラスターの結核菌株を対象にゲノム解析を実施し、その結果を保健所と共有しながら分子疫学調査を進めることとした。

調査の流れを図1に示す。要点としては、VNTRクラスターを形成した患者間の疫学的関連性が不明の場合は調査を一旦保留とし、その後得られるゲノム解析結果を基に、近縁株 (結核菌株間の一塩基多型12カ所以内: 患者間の疫学的な繋がりを示唆) の患者のみを追加調査の対象としたことである。これにより、多くが追加調査不要の非近縁株に振り分けられ、保健所における効率的かつ高精度な疫学調査に寄与することとなった²⁾。分子疫学解析を担う側としては、不確かな情報を含む可能性のあるVNTR分析結果の報告時に

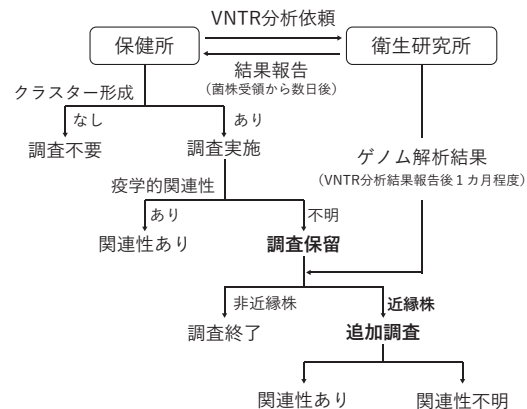


図1. 山形県における結核菌ゲノム分子疫学調査の流れ

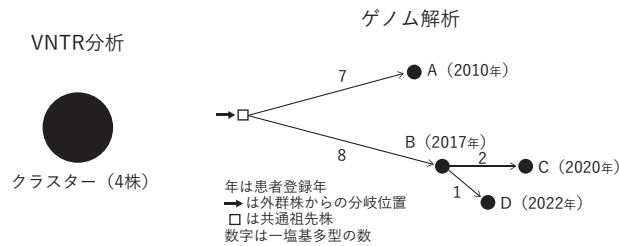


図2. VNTR分析でクラスター形成した結核菌4株のゲノム解析結果 (文献3を改変、引用)

抱えていた心的ストレスが解消されるに至っている。ここで、VNTR分析でクラスターを形成した4株をゲノム解析した1事例を紹介する(図2)³⁾。患者A, B株は、それぞれが共通祖先株から変異を蓄積した一塩基多型15カ所の非近縁株であり、患者間に直接的な関係性はないことが明らかとなった。患者B-D株は、B株が外群株に近く、他の2株との一塩基多型が1-2カ所であり、患者Bから患者C, Dへの結核の伝播が推察された。本結果を基に保健所で追加調査を実施したが、3人の患者の疫学的関連性は不明のままであった。しかしながら、3人が同一市内在住であったこと、患者Bが健康診断での要精密検査の判定を放置していた塗抹陽性肺結核患者で、外回りの仕事をしてきたこと、等を総合して、患者Bの診断の遅れにより結核が広がった可能性や、発見の遅れを減らすことの重要性を考察することができた。

結核菌ゲノム分子疫学調査では、先の例のように、ゲノム解析により得られる「誰から誰に結核が伝播したか」に関する示唆を基に、各事例を丁寧に分析することが重要である。日本は2021年に結核低まん延国(結核罹患率が人口10万対10未満)の仲間入りをしたが、次なる目標である結核の準制圧(罹患率が人口100万対10未満)に向けては、新たな視点や技術の開発・応用等が必要とされている。結核低まん延下では罹患率が低下するにつれて、最近の感染に起因する結核発病例の割合が低下し、過去の古い感染に起因する結核発病例の割合が増える⁴⁾。このため低まん延化が進むほど、従来型の実地疫学調査のみでは感染源・感染経路等の究明が困難になる。この困難な課題を解決するための方法として、社会ネットワーク分析を応用した実地疫学調査と分子疫学解析の併用が有用である⁵⁾。山形県では、実地疫学を担う保健所と分子疫学を担う衛生研究所の連携により結核菌ゲノム分子疫学調査が実践され、低まん延下での感染源・感染経路等の究明に成果をあげている^{2,3)}。

山形県では、2017年の病原微生物検出情報月報(IASR)結核特集(IASR 38: 238-240, 2017)で予言していた「結核菌ゲノム解析が当たり前に行われている時代」が想定よりも早く到来した。この点については、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミック対応のため、当所を含めた全国の地方衛生研究所に次世代

シーケンサーが導入されたこと、および結核研究所からゲノム解析技術の供与があったこと、が大きいの。今後の展望としては、分子疫学調査の最終着地点ともいえる全数ゲノムサーベイランスへの移行があげられる。ただし、現時点では解析単価の高いゲノム解析の全結核菌株への展開は予算的に困難であり、国レベルでの強力なリーダーシップの発揮を願っているところである。

結核の分子疫学調査に関しては、当所倫理審査委員会による承認を得ている(YPIPHEC 24-09)。

参考文献

- 1) Seto J, *et al.*, Emerg Infect Dis 23: 448-455, 2017
- 2) 瀬戸順次ら, 感染症学雑誌 97: 6-17, 2023
- 3) 瀬戸順次ら, 臨床と微生物 51: 156-62, 2024
- 4) Behr MA, *et al.*, BMJ 362: k2738, 2018
- 5) 阿彦忠之, 公衆衛生 87: 441-448, 2023

山形県衛生研究所

瀬戸順次 鈴木麻友 池田辰也
水田克巳 阿彦忠之

<特集関連情報>

職場と複数の飲食店にまたがる結核集団感染事例 — 神戸市

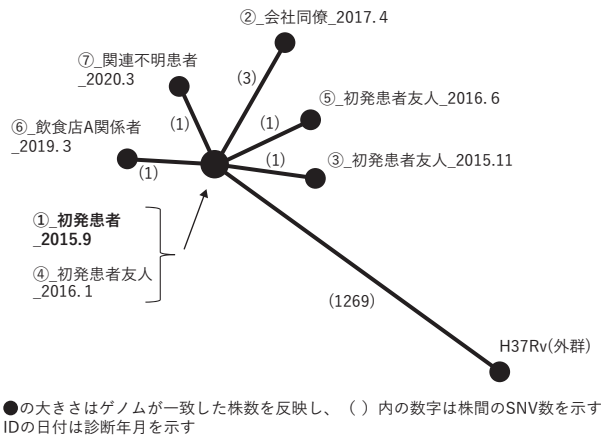
はじめに

2015~2020年の間に神戸市内で、初発患者の職場と複数の飲食店において、同一の反復配列多型(VNTR)遺伝子型の結核患者が検出された事例(クラスターサイズ:7)について、結核菌株の全ゲノム一塩基多型(SNV)比較解析を行ったので報告する。

事例の概要

本事例は2015年に結核集団感染として厚生労働省に報告した事例で、初発患者は2015年1月に発症し、同年9月に診断・治療を開始した(患者ID①_2015.9)。直後の接触者健診により、同居家族2名の発病(いずれも菌陰性)、職場の同僚1名の発病(菌陰性)、後にさらに2名の発病(菌陰性1名、菌陽性1名:患者ID②_2017.4)と4名の潜在性結核感染症(LTBI)が認められた。初発患者の交友関係の調査は困難で、接触者健診を実施できた人以外の友人3名の発病(いずれも菌陽性:患者ID③_2015.11, ④_2016.1, ⑤_2016.6)が順次認められた。初発患者①と友人③は飲食店A、初発患者①と友人④および⑤は飲食店Bで交流があった。また、追加の接触者健診により、①の親族1名、①と③の友人1名、飲食店Bの関係者1名がLTBIと診断された。2019年には、初発患者①の接触者として3年の経過観察を終了した飲食店Aの関係者(患者ID⑥_2019.3)が市民健診を契機に活動性肺結核と診断された。

菌陽性患者6名から分離された結核菌株はすべてVNTR型別(JATA12領域+QUB11a, VNTR3232,



●の大きさはゲノムが一致した株数を反映し、()内の数字は株間のSNV数を示す
IDの日付は診断年月を示す

図. 本事例VNTRクラスター形成株の全ゲノム比較解析結果

VNTR3820, VNTR4120) が一致した。さらに、2020年には、他の患者との接触は不明だが、市内分子疫学調査により、VNTR型別の一致した患者 (ID⑦_2020.3) が見つかった。この患者はアルコール肝疾患の既往歴があり、居住地も比較的近隣であった (事例の実地疫学調査の詳細は事例報告作成中)。

結核菌株全ゲノムSNV解析

患者①-⑦より分離された結核菌7株より抽出したゲノムDNAを用いて、QIAseq (キアゲン社) でライブラリーを調製し、イルミナ社のMiSeqを用いて全ゲノムリードを取得した。取得したリードデータはFastpでトリミングした後、解析パイプラインMTBseqにより全ゲノムSNV解析を実施、閾値を75%以上に設定してSNVsを検出し、PopArt-1.7ソフトウェアを用いてMedian Joining Networkによりゲノムネットワーク図を描写した。

他の患者との疫学的接点不明であった患者⑦由来株を含むすべての株は、SNV3カ所以内であり、同一クローン株による感染であることが確認された (図)。ゲノムネットワーク図は、初発患者①を中心にした放射状のネットワークを示しており、実地疫学情報からも、初発患者を中心に周囲へ感染拡大した事例であると考えられた。ただし、④の患者由来株は初発患者①と完全に一致し、両者を区別することはできなかった。SNVの存在比率を75%以上に設定したコンセンサスゲノムを用いる全ゲノム解析での菌株識別力の限界を示すものでもある。

結論

本事例では、2015年の初発患者に端を発して、接触者健診が実施され、培養陽性患者4名、菌陰性発病患者4名、LTBI患者7名が特定された。その後、本事例に関係する飲食店関係者の発病が2019年の市民健診で見出された。さらに、2020年には本事例との疫学的関連性が不明の患者由来株のVNTR遺伝子型が、初発患者株①と一致することが市内分子疫学調査で見出された。いずれの患者由来株も、全ゲノム解析の結果、

初発患者①由来株と同一クローン株であることが確認された。2015年の集団感染発生後、4年あるいは5年経過後に同一クローン株による患者の発生を検知できたのは、2004年以降継続的に実施している、市内の結核菌株を網羅的に収集し解析する結核菌分子疫学調査の成果といえる。

本事例は初発患者が職場と家族、行きつけの飲食店など、限定された環境内で濃厚接触者に感染を広げた事例であった。しかし、2021年以降は同一クローン株による新たな患者の発生は確認されておらず、これは、保健所が発症した結核患者に加え、接触者健診で見出したLTBIの治療が必要な患者にも服薬支援を行い、治療完遂に導いたことが、その要因の1つだと考えられる。

神戸市健康科学研究所

有川健太郎

谷本佳彦 (現京都大学医生物学研究所)

伏屋智明 向井健悟 岩本朋忠

神戸市保健所

藤山理世

横山真一 (現三菱重工業株式会社産業医)

楠 信也

神戸市保健所保健課

<特集関連情報>

川崎市における結核分子疫学解析が有効であった3事例について

1. 緒言

結核の遺伝子型別法として各自自治体において反復配列多型 (VNTR) 法や結核ゲノム解析が実施されている。川崎市では、2015年から川崎市結核分子疫学調査事業としてVNTR解析を実施し、結核菌株の収集・解析を行ってきた。分子疫学解析が疫学調査の現場で有効に使用された事例を経験したので報告する。

2. 各事例の概要

事例1: 患者は30代男性Aと40代男性B

2年前に登録となった患者Aと同一の職場で新たに患者Bが発生した。感染源調査を進めるうえで同一感染源かどうかを把握するために、VNTR解析を実施した。川崎市健康安全研究所にすでに搬入されていた患者Aの分離株および新たに届け出られた患者Bの分離株についてVNTR解析を実施したところ、24領域すべて一致し、同一感染源であったことが示唆された (次ページ表)。この結果をもとに、感染源調査の範囲を設定することができた。

事例2: 患者は80代男性

当初は感染源が明らかではなかったが、事業の一環として当該患者の結核菌株を回収し、VNTR型を当所のデータベースで確認したところ、川崎市内で5年前

表. 各患者株について24領域のVNTR解析結果

		推定遺伝系統		JATA															miru 4	miru 16	miru 40	ETR- c	Mtu b	Mtu b	QUB 3232	VNTR 3820	VNTR 4120
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15									
事例1	患者2株	北京型	Modern	4	3	4	3	4	3	7	4	5	7	8	3	8	5	4	2	3	3	4	4	3	12	18	11
事例2	患者株	北京型	Modern	4	3	4	3	5	3	5	4	4	10	8	3	8	8	4	2	3	3	4	4	3	15	14	10
事例3	患者1	北京型	Modern	3	3	4	3	5	3	7	4	5	7	8	3	8	5	4	2	3	3	4	4	4	20	14	6
	患者2	北京型	Modern	3	3	4	3	5,6	3	7	4	5	7	8	3	8	5	4	2	3	3	4	4	4	20	14	6

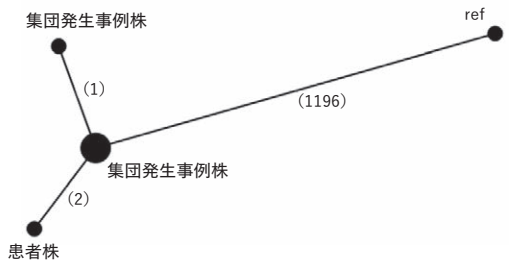


図1. 事例2における患者株と集団発生事例株とのハプロタイプネットワーク図

に集団感染を引き起こしたVNTR型と24領域で一致した(表)。このVNTR型は、川崎市内で本事例に関連する患者以外では確認されていない型であった。患者の疫学情報を再度確認したところ、患者は集団感染に関連があったことが判明した。同株間の相同性をより詳細に解析するため、ゲノム解析により集団感染事例株と当該株の一塩基多型(SNP)を比較したところ、2-3SNPであったことから本集団感染事例の際に感染したと推察された(図1)。本事例は分子疫学解析結果から患者の背景の特定に至った事例であった。

事例3: 患者は20代男性2名

いずれも同一学校内に在籍していたが、患者同士の接触は明らかでなかった。VNTR型は24領域中23領域で一致し(表)、患者の聞き取り調査を再度実施したが、患者同士の接触は確認されなかった。同2株についてゲノム解析を実施したところ、2SNPと菌株の相同性は極めて高いことが判明した(図2)。これらの結果を踏まえて、患者2名は施設内で何らかの接触により感染したものと考えられ、接触者健診対象者の再検討がなされた。

3. 考察

事例1は個々の患者の菌株を収集していたため、2年後に発症した患者との菌株の比較が可能であった。事例2では集団発生事例のVNTR型を注視していたことにより、患者の隠された疫学的リンクが判明した。これらの事例の解析結果より、長期的な菌株の収集やVNTR型のデータを蓄積することが重要であることが改めて明らかとなった。より効果的な解析を実施するためには、集団発生事例に関する株のみではなく、通

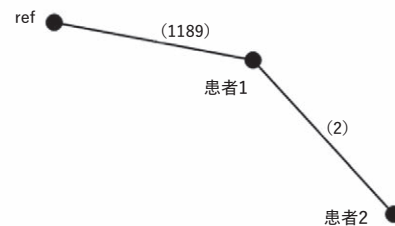


図2. 事例3における患者株間のハプロタイプネットワーク図

常時から可能な限りすべての患者の菌株を収集しておくことが重要であると考え。同時に、地域で頻発するVNTR型や集団発生事例のVNTR型を把握しておく必要がある。事例2ではVNTR型が集団事例のみで一致し、市内で同VNTR型が確認されなかったため、より詳細な調査が可能であった。しかし、川崎市ではストレプトマイシン耐性を持つM株等、同一のVNTRパターンである特定の株が毎年複数株検出されており、感染源調査の際にはVNTR解析のみでは限界がある。このような事例では、ゲノム解析を実施することでより詳細な結核伝播の状況を把握することができるため、川崎市においてはゲノムデータの取得・解析を進めている。今後は事例3のように、積極的疫学調査にゲノム解析結果を有効に活用し、感染伝播を把握するなど、対策に役立てる必要があると考える。自治体間のVNTRデータの照会是一部可能ではあるが、国内全体のVNTRデータおよび結核菌ゲノムデータの蓄積が望まれる。

川崎市健康安全研究所
 淀谷雄亮 西里恵美莉 湯澤栄子
 川崎市健康福祉局保健医療政策部
 平原千加子 梶野香与子

<特集関連情報>

入国前結核スクリーニングについて

わが国の2023年における新登録結核患者数のうち、外国生まれ結核患者は1,619人で、前年の1,214人から405人増加し、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)

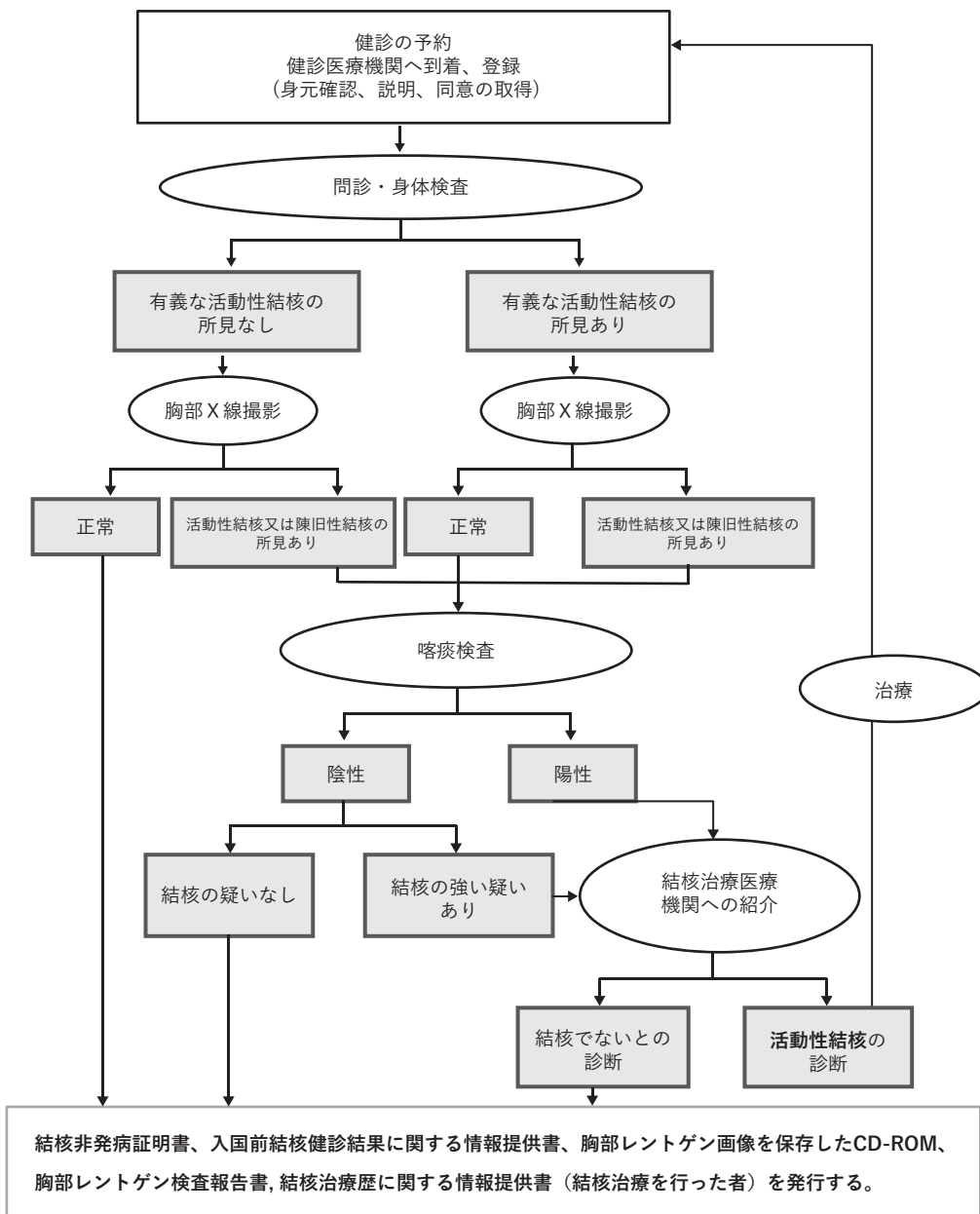
の世界的流行が発生した2019年における外国生まれ結核患者数のレベルに戻りつつある。一方、その割合は16.0%に達し、前年の11.9%から大幅に増加している¹⁾。わが国において発生する結核患者数を減らすためには、外国生まれ結核患者数を減らす取り組みが必須の状況となっている。

2018年2月に厚生労働省(厚労省)の厚生科学審議会結核部会は、わが国で届け出される外国生まれ結核患者の出身者数が全体で80%以上を占める上位6カ国(フィリピン・ベトナム・ネパール・インドネシア・ミャンマー・中国)を対象に、入国前結核スクリーニングを導入する方針を了承した。当初、2020年度内に同スクリーニングを開始する予定であったが、COVID-19

の世界的流行のため、その開始時期を延期していた。厚労省は、2024年度内の本結核スクリーニング導入を決定し、2025年3月以降、上記6カ国のうち、準備の整った国から順次導入することとしている²⁾。

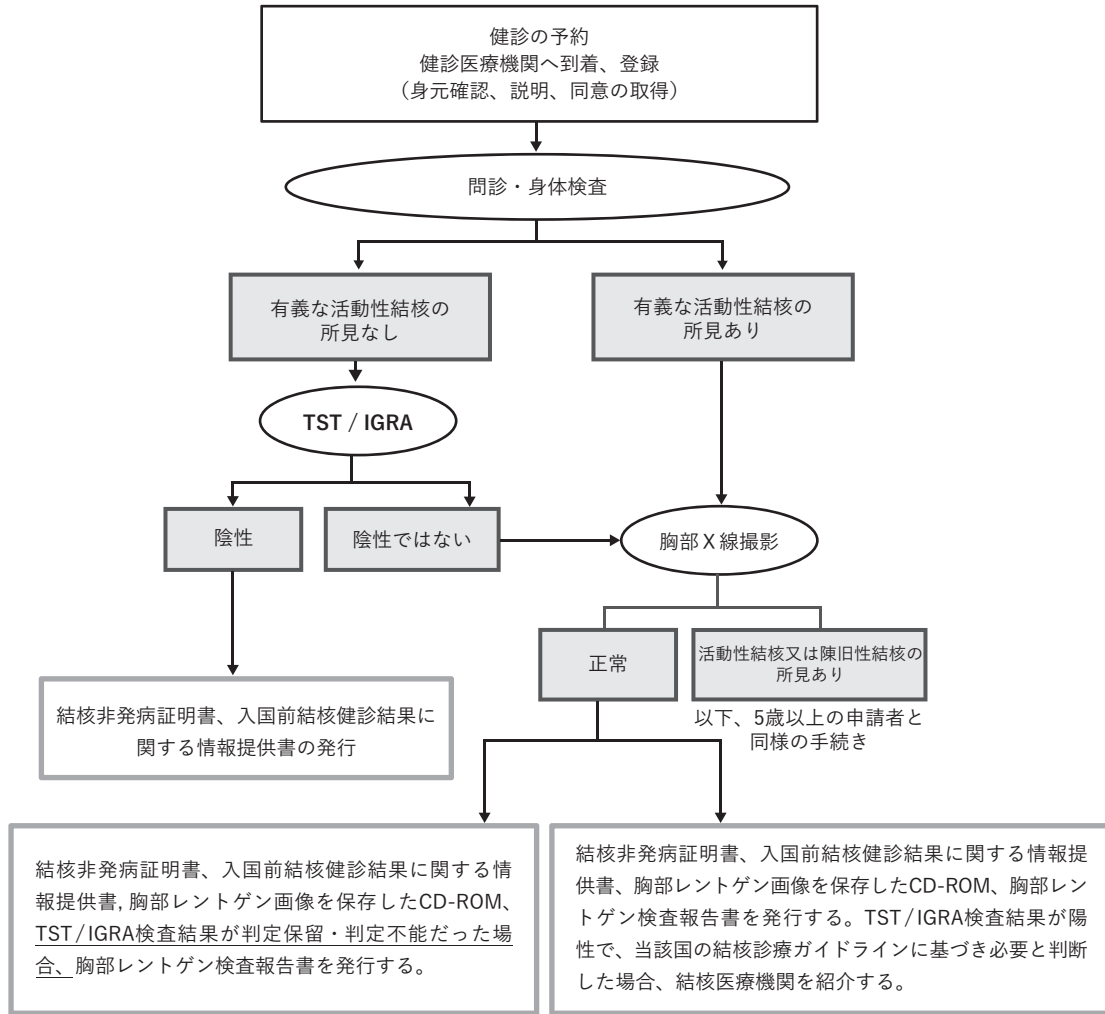
厚労省は、「日本入国前結核スクリーニングの手引き2024年12月版」を公表している^{3,4)}。この手引きは、英国の「UK Tuberculosis Technical Instructions (UKTBTI) version 7」⁵⁾を参考に、日本が導入する予定の入国前結核スクリーニングの状況に合わせて編集したものである。

本結核スクリーニングにより発見する対象疾患は、活動性肺結核(菌陽性・菌陰性)であり、他の活動性結核(含肺外結核)で治療が必要と診断された場合も



(出典：参考文献3、著者改変)

図1. 5歳以上の申請者における結核健診の流れ



(出典：参考文献3、著者改変)

図2. 5歳未満の申請者における結核健診の流れ

含む。潜在性結核感染症については、本結核健診により発見する対象疾患とはしていない。本結核スクリーニング対象者は、フィリピン・ベトナム・ネパール・インドネシア・ミャンマー・中国から来日して、3カ月を超える滞在をしようとする人、としており、年齢制限は無い。

本結核スクリーニングは、日本政府によってあらかじめ指定された健診医療機関 (panel clinic) に所属する健診医 (panel physician) によって実施され、在留資格証明申請者が受診時に活動性結核を発病していない、と健診医により判断された場合に「結核非発病証明書」が発行され、日本国内での滞在に必要な査証または在留許可証明書発行の手続きを進めることが可能となる。「結核非発病証明書」発行の要否は、申請者の受診を担当した健診医の責任において決定される。

5歳以上の申請者における本健診の一般的な流れ (前ページ図1) は以下の通りである。

(1) すべての申請者に対して、健診前に、健診の目的や内容について十分に説明し、検診を受けることについて書面による同意を得る。

(2) 健診方法は胸部レントゲン撮影とし、その他の検査 (例：喀痰検査、ツベルクリン反応またはインターフェロンγ遊離試験) は申請者が費用を負担するとしても、胸部レントゲン撮影の代用としては認めない。

(3) 問診・身体検査・胸部レントゲン画像所見等により、活動性結核または陳旧性結核を疑う所見が認められた申請者は、3日間連続の喀痰検査 (遠沈法による抗酸菌塗抹検査および結核菌培養検査) の対象となる。それ以外の申請者には、「結核非発病証明書」が発行される。

(4) 上記の結果、活動性結核が発病していると考えられる場合には、「結核非発病証明書」は発行されず、活動性結核の治療を開始する。

(5) 活動性結核の治療を受けた申請者は、結核の治療を終了した後、再度本健診を申請することが可能となる。

5歳未満の小児の申請者における本健診の流れを図2に示した。

入国前結核スクリーニングの精度保証について

入国前結核スクリーニングの申請者は、日本に入国して3カ月を超える滞在を希望する人であり、健診医

療機関受診の目的は、「結核非発病証明書」取得である。何らかの症状を有するために一般の医療機関を受診する患者とは受診目的が異なる。入国前結核スクリーニングの申請者は、滞りなく「結核非発病証明書」が取得できることが目的であるため、問診・身体検査・胸部レントゲン写真・喀痰検査等により、「活動性結核」と診断されることを期待してはいない。そのため、本人確認の徹底・より精確な問診における情報収集・的確な身体検査の実施・精度の高い胸部レントゲン写真撮影と画像読影・質の高い喀痰採取と抗酸菌検査を実施することは非常に重要である。また、入国前結核スクリーニングの精度を確保するための柱は、本結核スクリーニングを評価するための指標の設定と指標を得るための情報収集システムの構築である^{6,7)}。本結核スクリーニングにおいては、国連移民機関 (International Organization for Migration: IOM) に委託し、設定した指標値による事業評価を定期的に行うための情報収集システム (JPETS Information Management System: J-IMS) を構築して、継続的に事業評価を行う予定である。

参考文献

- 1) 公益財団法人結核予防会, 結核の統計2024, 2024
- 2) 出入国在留管理庁, 外務省, 厚生労働省, 入国前結核スクリーニングの実施に関するガイドライン, 令和6 (2024) 年12月26日
<https://www.mhlw.go.jp/content/001427485.pdf>
- 3) 厚生労働省, 日本入国前結核検診の手引き, 2024年12月
<https://www.mhlw.go.jp/content/001365232.pdf>
- 4) 厚生労働省, Japan Pre-Entry TB Screening Technical Instructions, December 2024
<https://www.mhlw.go.jp/content/001365243.pdf>
- 5) Public Health England, UK Tuberculosis Technical Instructions (UKTBTI) version 7, 2019
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/800099/UK_tuberculosis_technical_instructions_version_7.pdf
- 6) Kunst H, *et al.*, *Int J Tuberc Lung Dis* 21: 840–851, 2017
- 7) Public Health England, UK pre-entry tuberculosis screening report 2016, 2017

(公財) 結核予防会結核研究所臨床疫学部
入国前結核スクリーニング精度管理センター
大角晃弘

<特集関連情報>

非結核性抗酸菌症

非結核性抗酸菌 (non-tuberculosis mycobacteria: NTM) は、結核菌群およびらい菌を除いた約200種類の抗酸菌の総称である。NTMは、水系、土壌、動物などの環境中に豊富に存在し、環境中の菌に曝露を繰り返すことで、感染が成立すると考えられている。ヒト-ヒト感染は、免疫不全者を除いて起こさないとされるため、患者の隔離は不要である。

ヒトに病原性を有するNTMは約50種程度である。主たる感染臓器は肺であり、皮膚感染がそれに続く。NTM症は、感染症法の対象疾患ではないため、正確な発生動向は不明であった。2014年1～3月を対象期間として全国の呼吸器疾患拠点病院に対してアンケート調査を実施した結果、肺NTM症の罹患率は全国で14.7/人口10万と推定され、NTM症の急速な増加と、結核の罹患率 (2015年) を初めて上回ったことが明らかとなった¹⁾。主要検査会社の抗酸菌データ (2012～2020年:36万件) の解析では、罹患率は2013年に15.3/人口10万であり、2017年に19.2/人口10万と増加していることが推定された²⁾。また、ナショナルデータベースを用いて全国の肺NTM症有病率を検討した結果、有病率は年12–22%増加しており、人口10万対116.3と推定された。現在10年ぶりに、全国の呼吸器疾患拠点病院に対してアンケート調査が実施されている。

わが国では、*Mycobacterium avium* subsp. *hominis*swiss (MAH) と *M. intracellulare* complex を含む *M. avium* complex (MAC) が肺NTM症の起因菌として最も頻度が高く、80–90%を占める。また、地域分布の特徴として、*M. intracellulare* は西日本に多く、MAHは東日本で高い。*M. kansasii* は近畿地方に、*M. abscessus* subspecies は九州沖縄地方で高い傾向にある。

NTMが環境中に検出されること、検出されるNTMが必ずしも感染の結果によらないことから、肺NTM症の診断は、肺結核に比べて困難である。「2020国際ガイドライン³⁾」、わが国の「非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2024年改訂」(次ページ表1)⁴⁾による肺NTM症の診断には、臨床的要件と細菌学的要件をともに満たす必要があり、極めて煩雑で長時間かかる。また、結核との鑑別診断は、感染対策から極めて重要である。そこで、両者の鑑別を簡便に、かつ迅速に可能にする補助診断法の開発が希求された。一般の検査室では、PCR法や核酸増幅法による検査で、結核、MACの同定が可能であり、陰性の場合にはマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF/MS) で、大部分のNTMを同定することが可能である。これらの方法で同定できないNTM亜種等については、特定の研究施設でのみ実施されている検査により同定の可能性がある。これに加えて、MACが保有し、BCG

表1. 肺非結核性抗酸菌症の診断基準

(日本結核・非結核性抗酸菌症学会・日本呼吸器学会基準)

- A. 臨床的基準 (以下の2項目を満たす)
1. 胸部CT (HRCTが望ましい) で、結節性陰影・小結節性陰影や分枝状陰影の散布・均等性陰影・空洞性陰影・気管支または細気管支拡張陰影のいずれかの所見 (複数可) を示す。
 2. 他の疾患を除外できる。
- B. 細菌学的基準 (菌種の区別なく以下のいずれか1項目を満たす)
1. 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
 2. 1回以上の気管支洗浄液および肺胞洗浄液での培養陽性。
 3. 病理組織検査 (経気管支肺生検または肺生検検体) で抗酸菌症に合致する所見を認め、組織または喀痰検体で1回の培養陽性。

以上のA, Bを満たす。

(出典: 参考文献4)

表2. 暫定的診断基準

1. 肺MAC症の初回診断時に限り、臨床的基準を満たし、1回の喀痰検体で培養陽性かつ抗GPL-core IgA抗体陽性。
2. 臨床的基準を満たし、胃液検体で培養陽性の場合、喀痰検体で1回以上の培養陽性。

[付記]

- * 暫定的診断基準はわが国の基準であり国際ガイドラインでは認められていない。
- * 通常、本疾患では検体採取には十分な時間的余裕があり、抗GPL-core IgA抗体、胃液を利用した診断は喀痰を得ることが難しい状況に限定すべきである。
- * 暫定的診断基準を満たした後も、検体採取を継続し、国際ガイドラインの診断基準を満たすよう努める。なお、本暫定基準の妥当性については引き続き評価を行う。

(出典: 参考文献4)

表3. 肺MAC症の治療

病 型	治療レジメン	
空洞のない結節・ 気管支拡張型 (重症を除く)	A法かB法のいずれかを用いる	
	A法: 連日投与 CAM 800 mg or AZM 250 mg EB 10 ~ 15 mg/kg (750 mgまで) *RFP 10 mg/kg (600 mgまで)	B法: 週3日投与 CAM 1000 mg or AZM 500 mg EB 20 ~ 25 mg/kg (1000 mgまで) *RFP (600 mg)
•線維空洞型 •空洞のある結節・ 気管支拡張型 •重度の結節・気管 支拡張型	A法+治療初期 (3~6カ月) に以下を併用する •SM 15 mg/kg以下 (1000 mgまで) 週2~3回筋注 あるいは •AMK 15 mg/kg 連日 or 15 ~ 25 mg/kg 週3回点滴, TDMで調節 (50歳以上の場合8~10 mg/kg 週2~3回, 最大500 mgまで, TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討	
•難治例 (多剤併用 療法を6カ月以上 実施しても細菌学 的効果が不十分な 患者)	A法に以下のいずれかを併用する •ALIS 590 mg/日吸入 あるいは •SM 15 mg/kg 以下 (1000 mgまで) 週2~3回筋注 あるいは •AMK 15 mg/kg 連日 or 15 ~ 25 mg/kg 週3回点滴, TDMで調節 (50歳以上の場合8~10 mg/kg 週2~3回, 最大500 mgまで, TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討	

*RFP忍容性の低い症例、薬剤相互作用を懸念する症例ではRFPを減量、さらに除くことも検討する (付記のRFPの項を参照)。RFPを除いた場合にはCAMの血中濃度が低下しないので、低体重の患者ではCAMの減量 (400 ~ 600 mg) を考慮する。AZMを使用する場合には用量調節は必要ない。週3回投与では、基本的に3剤併用が望ましいが、忍容性が低いと判断した場合には、RFPの減量 (300 mg ~ 450 mg) を考慮する。
TDM: Therapeutic Drug Monitoring

(出典: 参考文献5)

を含む結核菌群が保有しない細胞壁構成成分である glycopeptidelipids (GPL) に対するIgAをEIAで測定する血清診断法 (タウンズ) が開発され、わが国の実臨床における評価により診断的意義も定まってきた。こうしたことを踏まえ、暫定的診断基準として当該検査法が採用されている (表2)。

NTM症の診断の確定は治療開始のための必要条件であるが、直ちに治療を開始する十分条件ではない。2020国際ガイドラインでは、喀痰抗酸菌塗抹陽性あるいは有空洞例には注意深い経過観察 (watchful waiting) よりも治療を開始することを推奨している。その他に、年齢によらず忍容性、基礎疾患、画像所見の推移、菌種などを加味して治療の要否を判断する。

肺MAC症の治療は、リファンピシン (RFP)、エタ

ンブトール (EB)、クラリスロマイシン (CAM) の3薬剤による多剤併用療法が標準治療である。空洞がなく、重度の気管支拡張所見がない結節・気管支拡張型には連日投与だけでなく週3日の間欠治療、空洞をとまなう症例、あるいは重度の気管支拡張所見をとまなう場合には連日治療とアミノグリコシド注射薬 [アミカシン (AMK) またはストレプトマイシン (SM)] の併用が推奨されている (表3) ⁵⁾。標準治療を6カ月以上おこなっても排菌が陰性化しない場合には難治例と判断する。肺MAC症の治療薬のうち、保険適応がある薬剤としてはRFP, EB, CAM, SM, リファブチン (RBT), リポソーム化AMK懸濁液吸入療法 (ALIS: 難治例に限定) があり、審査事例として2019年2月にAMKが、2020年2月にアジスロマイシン (AZM) が、保険審査上認

められるようになった。

CAMは化学療法を中心となる薬剤であり、CAM耐性肺MAC症の治療は非常に困難となる。したがって、CAM耐性を引き起こす単剤治療等は避けるべきとされる。治療期間は「2020国際ガイドライン」では、培養陰性化が達成されてから最低1年間、と規定されている。しかし、本方針にしたがって治療を終了し経過観察すると、5年で約40%が再燃または再感染することが報告されている。わが国から、排菌陰性化後の治療期間として15～18カ月を確保すると治療終了後の再排菌率が低下する、との報告が複数あり、治療期間の設定には、これらを参考とするとされている。

NTM症は、わが国の高齢化、結核の低まん延化にともない、今後も増加傾向にあると考えられる。NTM症発生動向の経時的な把握、簡便で鋭敏な診断法の開発・改良、最適な治療プロトコルの確立と耐性菌発生の予防に向けて、より一層の対応が必要であろう。

参考文献

- 1) Namkoong H, *et al.*, *Emerg Infect Dis* 22: 1116–1117, 2016
- 2) Hamaguchi Y, *et al.*, *ERJ Open Reseach* 11: 00337–2024, 2025
- 3) Daley CL, *et al.*, *Clin Infect Dis* 71: 905–913, 2020
- 4) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会, *結核* 99: 267–270, 2024
https://www.kekkaku.gr.jp/pub/pdf/Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Non-tuberculous_Mycobacterial_Antimycosis_2024_rev.pdf
- 5) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会, *結核* 98: 177–187, 2023
<https://www.kekkaku.gr.jp/wp-content/uploads/2023/07/CCF20230718.pdf>

ハンセン病研究センター
感染制御部

小峰壮史 山本健太郎 吉田光範
深野華子 星野仁彦 阿戸 学

<速報>

重症急性呼吸器感染症アウトブレイクと関連するアデノウイルスB種14p1型の日本で初めての探知と拡大への注意喚起

(web版速報掲載日: 2025年2月26日)

概 説

1975年以降、アデノウイルス(Ad)に関連する咽頭結膜熱や流行性角結膜炎等の発生動向と関連するAd型が記録されている。これまでAd-B種14型(Ad-B14)については1989年と1991年に東京都で各々1症例の

記録(方法等詳細不明)はあったものの、分離同定や詳細解析の報告はなかった。

Ad-B14は元来Ad-B種7型とは異なり重症急性呼吸器感染症(SARI)に関連することは稀であった¹⁾。しかしながら2006年、米国で発生したSARIの流行にAd-B種14p1型(Ad-B14p1)という新しい14型が関与していることが明らかとなり^{1,2)}、以降Ad-B14p1はヨーロッパ各地³⁾や中国等へ拡大し、SARIの流行を引き起こし、死亡例も報告されている⁴⁾。

2023年6月、福島県の眼科で流行性角結膜炎疑いの患者の結膜スワブからAd-B14p1が日本で初めて分離同定された⁵⁾(次ページ図1, 図2)。さらに2024年5～7月にかけて、Ad病原体サーベイランスによって、B種に特徴的な眼や呼吸器等幅広い感染能を有するAd-B14p1が福島県以外の4つの自治体から報告された(次ページ図1)。完全長ゲノム配列を基にした系統樹解析では、日本で同定された14型は明らかに標準株とは異なる14p1に属しており(次ページ図2)、急性脳症にも関連していることも報告された⁶⁾。また各地のAd-B14p1の違い(次ページ図2)から、少しずつ配列が変化しながら全国的に拡散している可能性が示唆された。特に14p1型は閉鎖空間でのアウトブレイクと関連することが報告されているため注意が必要である²⁾。これまでの知見や我々のサーベイランス結果から、Ad-B14p1は急性の重症呼吸器感染症以外にも、結膜炎や咽頭炎、また脳症などの重篤な疾患に関与する可能性が明らかとなった。2025年1月31日現在、Ad-B14p1は日本で5例分離同定されており、2024年のAd病原体サーベイランスとしては、約0.6%を占めていた(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/1532-iasrgv.html>)。

推測されるAd-B14p1探知背景とAdレファレンスにおける重要性と対応方法

日本ではこれまでAd-B種3型(Ad-B3)が最も検出、流行しているAd型であった⁷⁾。2020～2022年での新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行下では、多くの感染症と同様に咽頭結膜熱や流行性角結膜炎等でも定点当たりの報告数が激減した。一方、2023年には、流行性角結膜炎患者数の再増加や咽頭結膜熱患者等のこれまでにない急増を認めた。地方衛生研究所(地衛研)等での解析の結果、患者急増等に関与する主なAdはAd-B3であった⁷⁾。このようなCOVID-19流行前後での、Ad-B3の検出減少-再流行の傾向は世界でも報告されている^{8,9)}。一方で、本報告はCOVID-19流行前後での継続的なAd病原体サーベイランスによって14p1型を探知し、あわせて5例まとめて報告するものである。

これまで国内で分離報告のない型の複数地域での同定であるため、流行状況の変化に注意が必要であるが、地衛研等での検査方法は現状の感染研マニュアル法(<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/>)

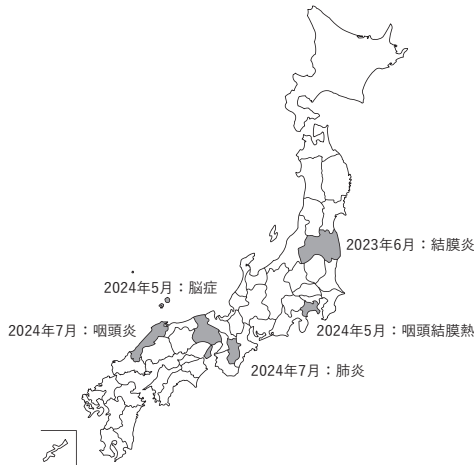


図1. 1975年以降、アデノウイルスB種14型分離同定地域と時期
2023年6月福島県、2024年5月神奈川県、2024年5月神戸市、2024年7月奈良県、
2024年7月島根県で各々アデノウイルスB種14型が分離・同定された

AdenoVirus_PCF_EKC20250202.pdf) で対応が可能である。

Ad-B14p1は世界的にもSARIによるアウトブレイク発生に関連することで動向が注目されている型であり、また一般的にAdは院内でアウトブレイクを引き起こすリスクが知られている¹⁰⁾。そのため医療機関等へ迅速に情報を伝える必要もあり、医療機関－保健所－地衛研等が連携し、病原体検査の積極的な実施が求められる。

本報告が、日々実施されているAd病原体サーベイランスへの情報提供と型の判別の重要性に対する認識向上につながることを期待する。

参考文献

- 1) CDC, MMWR 56: 1181-1184, 2007
- 2) Kajon AE, et al., J Infect Dis 202: 93-103, 2010, doi: 10.1086/653083
- 3) Carr MJ, et al., Emerg Infect Dis 17: 1402-1408, 2011, doi: 10.3201/eid1708.101760
- 4) Huang G, et al., Influenza Other Respir Viruses 7: 1048-1054, 2013, doi: 10.1111/irv.12118
- 5) Hanaoka N, et al., J Med Virol 97: e70265, 2025, doi: 10.1002/jmv.70265
- 6) Mizuno S, et al., Emerg Infect Dis 31: 377-379, 2025, doi: 10.3201/eid3102.241168
- 7) Koyama M, et al., Jpn J Infect Dis 77: 292-295, 2024, doi: 10.7883/yoken.JJID.2024.035
- 8) Abdullah O, et al., J Clin Microbiol 62: e0123723, 2024, doi: 10.1128/jcm.01237-23
- 9) Giardina FAM, et al., J Infect Chemother 30: 1097-1103, 2024, doi: 10.1016/j.jiac.2024.07.017
- 10) Sakata H, et al., J Hosp Infect 39: 207-211, 1998, doi: 10.1016/s0195-6701(98)90259-6

アデノウイルスレファレンスセンター
国立感染症研究所
花岡 希 高橋健一郎 村上耕介
吉見逸郎 関 なおみ 齋藤智也

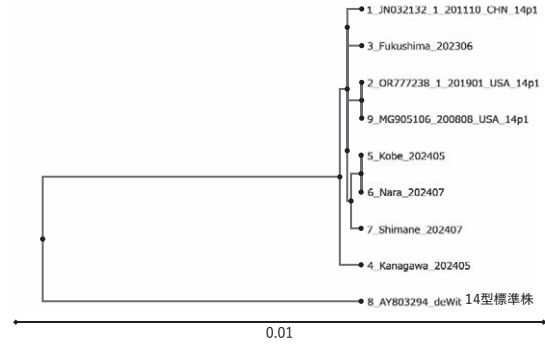


図2. 日本で分離されたアデノウイルスB種14型の系統樹解析結果

MAFFT (https://mafft.cbrc.jp/alignment/server/index.html) を用いて解析した
1. 2011年に中国で同定されたB14p1 (JN032132.1)、2. 2019年に米国で同定されたB14p1 (OR077238.1)
3. 2023年福島県分離株 (LC817944)、4. 2024年神奈川県分離株 (未公開)
5. 2024年神戸市分離株 (LC830687)、6. 2024年奈良県分離株 (未公開)
7. 2024年島根県分離株 (未公開)、8. B14標準株 (AY803294)
9. 2008年に米国で同定されたB14p1 (MG905106)

- 青森県衛生研究所 岩館樹里
新潟県保健環境科学研究所 青木順子
東京都健康安全研究センター 高橋久美子
福井県衛生環境研究センター 高橋美帆
大阪健康安全基盤研究所 廣井 聡
広島市衛生研究所 山木戸 聡
熊本県保健環境科学研究所 笠 純華
協力地方衛生研究所等
福島県 ほばら眼科 金子久俊
神奈川県衛生研究所 佐野貴子 稲田貴嗣
奈良県保健研究センター 松浦侑輝
神戸市健康科学研究所 森 愛 谷本佳彦
島根県保健環境科学研究所 和田美江子

<国内情報>

神戸市における国内初マクロライド耐性百日咳菌 MT107の検出と検査対応

はじめに

近年、マクロライド耐性百日咳菌 (macrolide-resistant *Bordetella pertussis*: MRBP) の世界各国への拡散が危惧されている。百日咳菌のマクロライド耐性機構として、23S rRNA 遺伝子の2047番目のアデニンがグアニンに点変異 (A2047G) することにより高度耐性化することが知られている。これまで国内で検出されたMRBPの遺伝子型はMT195やMT28であることが報告されている^{1,2)}。今回、2024年12月に当市において国内初となる遺伝子型MT107のMRBPを検出したため、その詳細について報告する。

背景

症例は9歳の日本人の女児であり、4回の4種混合ワクチン (diphtheria pertussis tetanus and inactivated polio vaccine: DPT-IPV) 接種歴があった。X-25日 (再受診日をX日とする) より咳が出現し、X-5日に痰が絡む咳へと症状が悪化し、医療機関を受診した。治療のためクラリスロマイシン (体重当たり10mg×

6日間)が処方されたが、X日に持続する咳、夜間の咳込みを主訴に再受診した。BioFire® SpotFire® Rパネル(バイオメリュー・ジャパン株式会社)を実施したところ百日咳菌陽性となったことから、神戸市健康科学研究所に鼻腔ぬぐい検体が搬入された。

試験方法および結果

搬入された鼻腔ぬぐい綿棒を生理食塩水に懸濁し、QIAGEN QIAamp DNA Micro Kitを用いてDNA(以下、スワブ由来DNA)を精製した。得られたスワブ由来DNAを用いて4Plex real-time PCRを実施したところ³⁾、百日咳菌陽性となった。

鼻腔ぬぐい綿棒懸濁液をボルデテラCFDN寒天培地(日研生物)、チャコール寒天培地(自家調製)に塗布し、35°Cで培養した。5日目に生育したコロニーはMALDI-TOF/MS(Bruker)により百日咳菌と同定された。

臨床経過からMRBPを疑い、スワブ由来DNAおよび分離菌の懸濁液ボイル上清(以下、菌株由来DNA)を用いて、A2047G-cycleave PCRを実施した³⁾。その結果、スワブ由来DNAでは野生型で増幅がみられたが、菌株由来DNAでは変異型の増幅が確認された(図)。両方のDNAを用いて23S rRNA遺伝子のシーケンス解析²⁾を実施したところ、ともにA2047Gの点変異を確認した(表)。

薬剤感受性試験はETEST®(バイオメリュー)とBordet-Gengou血液寒天培地(極東製薬工業)を用いて実施した結果、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンに対する最小発育阻止濃度(MIC)は256µg/mL以上となった。またMLVA法による遺伝子型は、MT107(VNTR 1, VNTR 3a, VNTR 3b, VNTR 4, VNTR 5, VNTR 6: 8-6-7-7-6-8)と判明した。

考察

百日咳菌の培養陽性率は低く、米国疾病予防管理センター(CDC)は咳嗽出現から2週間以内を培養検査の適用期間としており、抗菌薬投与後の患者では培養陽性率が著しく低下することが知られている⁴⁾。本症例では、咳嗽出現から3週間以上経過し、クラリスロマイシンの投与歴もあつたにもかかわらず、百日咳菌を分離できたのは、MRBPであつたことが要因と考えられる。また、今回分離されたMRBPは23S rRNA遺伝子の点変異(A2047G)を有していた。

A2047G-cycleave PCRは臨床検体を用いた直接検出にも使用可能とされている³⁾。しかし、本症例のスワブ由来DNAでは野生型のみが増幅された。この増幅産物をシーケンス解析した結果、野生型のプローブ配列が確認され、得られた配列(約60bp)のBlast検索により複数の菌種に一致した。これにより、スワブ由来DNAでの野生型増幅は臨床検体中の混在菌によるものであると考えられる。一方、23S rRNA遺伝子のシーケンス解析ではスワブ由来DNAから百日咳菌のA2047G変異が確認された。この結果は、臨床検体由来DNAを用いたA2047G-cycleave PCRの解釈には注意が必要であり、最終的な確認には23S rRNA遺伝子のシーケンス解析が重要であることを示している。

国立感染症研究所からの報告によると、昨年国内で検出されたMRBPはすべてMT28であつた。しかし、今回検出されたMRBPの遺伝子型はMT107であり、これまで国内での報告例はない。MT107はベトナムで検出されているMRBPの遺伝子型として報告されている⁵⁾。本市ではベトナム籍住民が外国籍住民全体の約15%を占め、3番目に多い状況である。患者とベトナムとの

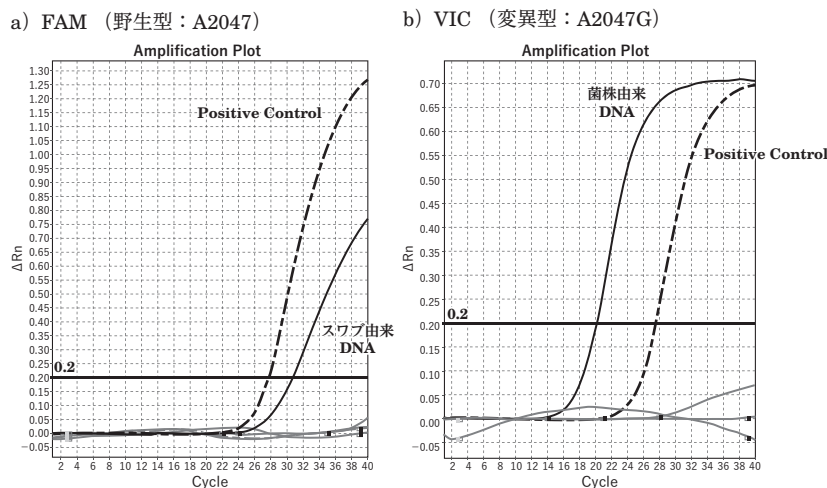


図. A2047G-cycleave PCRの増幅曲線

表. 本症例におけるA2047G-cycleave PCRと23S rRNA遺伝子のシーケンス解析

	A2047G-cycleave PCR	23S rRNA遺伝子のシーケンス解析
スワブ由来DNA	野生型 A2047	変異型 A2047G
菌株由来DNA	変異型 A2047G	変異型 A2047G

直接的な接点は不明であるが、国外からの持ち込みによる感染事例の可能性が考えられる。

本症例は、新たな遺伝系統のMRBPが国内に流入している可能性を示唆する。今後、市内および国内におけるMRBPの流行状況を詳細に把握するため、継続的かつ積極的なサーベイランスが求められる。

謝辞：A2047G-cycleave PCR検査キットのご提供と貴重な情報をいただきました国立感染症研究所細菌第二部第一室・大塚菜緒先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Koide K, *et al.*, PLoS One 19: e0298147, 2024
- 2) 国立感染症研究所, 令和6(2024)年度希少感染症診断技術研修会, 百日咳
https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/kisyo/3_R6_Bordetella_Otsuka.pdf
- 3) 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 百日咳(第4.0版)
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Pertussis20240327.pdf>
- 4) 蒲地一成, IASR 38: 33-34, 2017
- 5) Koide K, *et al.*, J Glob Antimicrob Resist 31: 263-269, 2022

神戸市健康科学研究所感染症部
小松頌子 藤永千波 中西典子
たかのこどもクリニック
高野智子
神戸市保健所

<国内情報>

夏季に半径5km圏内に地域集積を認めたレジオネラ症事例 — 東京都

東京都西多摩保健所管内で、約半月の間に半径5kmの地域に集積したレジオネラ症の発生を認め、患者検体のレジオネラ属菌に遺伝子の相同性を認めた。患者の地理的配置より、近隣の気開放系の設備が感染源であることを想定し、可能な範囲で冷却塔のレジオネラ属菌の採水検査を行った。重要な知見を得たため、以下に報告する。

1. 検査方法

積極的疫学調査：2024年8月23日以降、27日時点で計6例がレジオネラ症と診断された。患者の行動調査とともに、8月30日に管内医療機関へ注意喚起を行い、呼吸器症状患者の鑑別診断にレジオネラ症を含め、抗菌薬使用前に喀痰を採取することを依頼した。保健所が回収した喀痰にはPCR検査、培養検査とともに、Sequence-Based Typing (SBT) 法による遺伝子型別を実施、培養陽性例には病原性関連遺伝子 *lag-1* 遺伝子の有無も検証した。9月18日時点で計16例となり、発症日は8月19～26日の期間に集中していた。

感染源調査：発生状況から同一感染源への曝露が示唆された。8月16日に関東地方に最も接近した台風7号の影響で、8月15～17日に気開放系設備からレジオネラ属菌を含むエアロゾルが飛散した可能性を考え、次のように患者集積地域周辺を確認した。1) 地区踏査での冷却塔と修景水の目視、2) 建築物における衛生的環境の確保に関する法律(以下、建築物衛生法)に基づき把握されている冷却塔、3) 近接地域の公立小中学校の冷却塔、4) 地域自治体への協力依頼により把握した下水道料金減額申請に関する情報から法令等により把握されていない市中冷却塔、5) 過去の報告¹⁾より汚水処理場も調査対象に含め、水質汚濁防止法(以下、水濁法)による届出施設からばっ気機能を有する排水処理設備の所在、を探索。

2. 患者の記述と検査結果

8月15～17日を曝露日とし、潜伏期間を2～16日と考え、症例定義を「2024年8月17日～9月2日に発症し検査診断されたレジオネラ症」とした(次ページ図1)。16例は、年齢中央値72歳(範囲54～85歳)、男性12例(75%)で、14例(88%)に基礎疾患を認めた。15例が尿中レジオネラ抗原、1例が喀痰LAMP法で診断された。すべて肺炎型で、経過が確認できた15例のうち、人工呼吸器装着を要した1例を含め14例は回復し自宅退院または転院となり、死亡1例はレジオネラ肺炎以外の病因であった。温泉、噴水、加湿器他の一般的なレジオネラ属菌への曝露機会に共通項はなく、うち5例はほとんど外出せずに自宅で過ごし、エアコンを使わずに窓を開けている傾向があった。

16例中8例の喀痰検体から直接抽出したDNAを対象にPCRを実施し、すべてPCR陽性(*Legionella pneumophila*)であった。8例中培養陽性は4例で、4例すべての血清群は1(SG1)で *lag-1* 遺伝子も陽性であった。喀痰から直接抽出したDNAまたは菌株由来DNAでSBT法を実施した結果、すべてST1646であった。

3. 環境検査の結果

感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律(以下、感染症法)第15条に基づき、半径5km圏内にある建築物衛生法に規定される特定建築物、公立小中学校、医療機関の冷却塔21施設から採取した32検体の培養検査を実施した(次ページ図2)。20施設29検体(91%)から5-21,000CFU/100mLの *L.pneumophila* を含む8種のレジオネラ属菌が検出された。そのうち、16施設22検体で *L.pneumophila* SG1が検出されたが、*lag-1* 遺伝子はいずれも陰性であった。したがって、これら施設は感染源ではないと判断し、感染症法第27条および29条に基づく消毒命令は発令せず、レジオネラ症防止指針²⁾(以下、指針)等に基づいた管理を行うよう助言した。

なお、冷却塔以外の排水処理施設等も調査を行ったが、構造等の条件を踏まえて環境検体の採取対象から

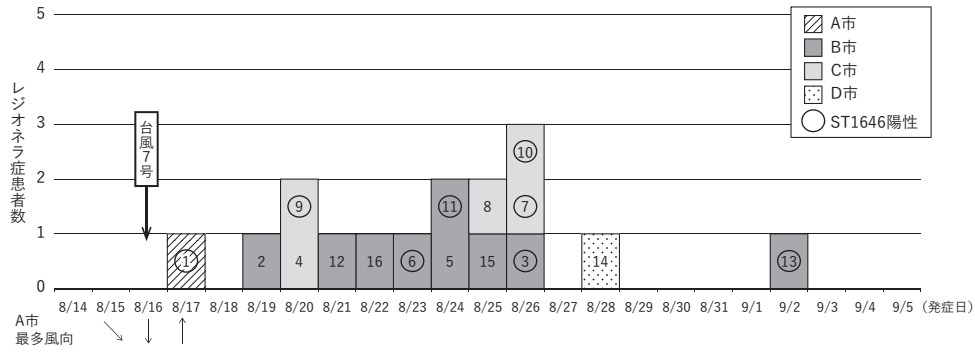


図1. レジオネラ症患者数エピカーブ (西多摩保健所管内, 発症日ベース), 2024年

は除外した。

4. 地域への啓発

採水時に管理について助言・啓発した施設とは別に、患者が集積した地域において、冷却塔等のレジオネラ属菌の繁殖しやすい設備を有する可能性がある施設(労働安全衛生法下の従業員50人以上の企業、下水道法等により特定施設・除害施設とされる施設で「ばっ気槽有」の事業所、水濁法に基づく届出事業所、工業用水利用施設、冷却塔等の下水道使用量の減免を受けている事業所) 30施設に対し、事例終息後の10月下旬に、冷却塔等の適正管理に関する啓発資料を郵送する等、再発防止のための普及啓発活動を行った。

5. 考察

本事例では、半径5km圏内に居住する患者8名からST1646が検出され、同一感染源が強く示唆された。ST1646によるレジオネラ症は、集団感染および散发事例のいずれもこれまで国内報告を認めない。一方、オランダで汚水処理場を感染源とする、同型のレジオネラ属菌が検出された集団感染事例報告があり¹⁾、本事例でも排水処理施設や修景施設等も含めて調査した。感染源特定には至らなかったが、今後も疫学調査において、排水処理施設等も視野に入れていく必要がある。

本事例は、連日35°Cを超える猛暑が続き、レジオネラ属菌が最も増殖する外気温下で、関東地方に台風が最接近した直後に発生した。レジオネラ症と自然災害の関係について国内では、震災後のがれき撤去作業による土壌からの感染³⁾、台風被災後の浸水地域の泥からのレジオネラ属菌の検出⁴⁾などの報告がある。台風自体が大気を拡散した影響に関する報告は認めないが、本事例は冷却塔等からのエアロゾルがこれによって広範囲に拡散した可能性を否定できなかった。

本事例では、管内医療機関や関係自治体に、レジオネラ症発生状況に関してタイムリーな情報を提供したことで、注意喚起や迅速な患者発見につながったと考える。また、環境検査の結果、感染源ではないと判断した施設には、レジオネラ症防止指針²⁾等に基づいた管理を助言し、新たなレジオネラ症の発生防止に努めた。

今後も保健所では、冷却塔等の適正管理方法について、地域へ継続的に周知していく予定である。

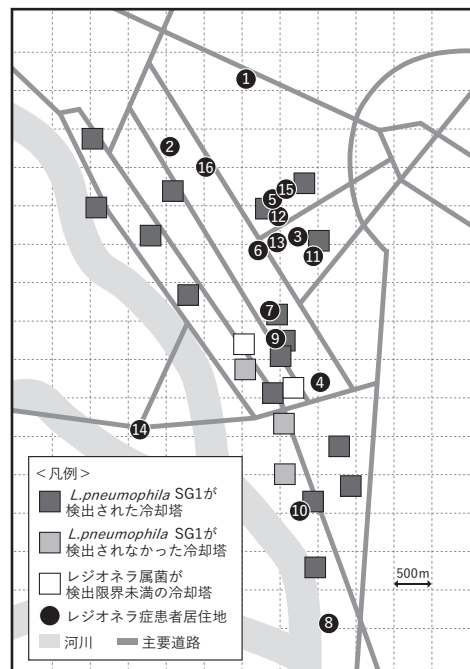


図2. レジオネラ症患者の居住地と地域内冷却塔の分布

参考文献

- Loenenbach AD, *et al.*, Emerg Infect Dis 24: 1914-1918, 2018
- 公益財団法人日本建築衛生管理研究センター, 第5版 レジオネラ症防止指針, 2024
- 砂川富正ら, IASR 34: 160-161, 2013
- 中臣昌宏ら, IASR 41: 210, 2020

東京都西多摩保健所

坂野知子 矢野一成 岩城舞子

清水省吾 村上邦仁子

東京都健康安全研究センター

内谷友美 梅津萌子 武藤千恵子

鈴木 淳 木下輝昭

東京都保健医療局

感染症対策部

健康安全部

国立感染症研究所

実地疫学研究センター

細菌第一部

<国内情報>

超音波式蒸気発生機能を有するインテリア用品によるレジオネラ症集団感染事例 — 東京都

2024年9月下旬～11月中旬にかけて、管内の飲食店（以下、A）で使用していた超音波式蒸気発生機能を有するインテリア用品（以下、機材）を原因とするレジオネラ症21例の集団感染事例が発生したので報告する。

1. 探知および概要

2024年9月下旬以降、当保健所（以下、当所）管内でレジオネラ症の届出数が顕著に増加した。当初、患者調査では居住地の特定地域への集積や行動歴の共通項がなく、感染源の手がかりはつかめずにいた。そのため、管内医療機関向けにレジオネラ症の発生増加について情報提供するとともに、行動歴聴取の再徹底および喀痰検体の確保について協力を依頼した。

11月X日、ある患者への調査の中で「発症前にAを利用した際に、店内の演出でミストを浴びた」旨の証言を得た。X+4日、Aの利用歴がある2例目の事例を探知したため、9月下旬以降に届出のあった全事例に対し遡り調査を開始した。X+6日、管内医療機関の医師より「現在入院中の患者聴取により、5名が発症前にAを利用していたことが判明した」旨の連絡があった。X+7日、Aの利用がレジオネラ症の感染原因である可能性が高まったことから、当所は開店前のAに対して積極的疫学調査を実施し、4台中1台の機材の蒸気トレイ内から採水（以下、環境検体）を行った。本機材は超音波式の蒸気発生機能によりミストを飛散させる暖炉を模したものであった。当所の調査指導後、Aは機材の稼働を停止させた。

地方衛生研究所（東京都健康安全研究センター）による検査の結果、環境検体から300万CFU/100mLの*Legionella pneumophila* SG1および*L. feeleii* SG1が検出された。Aを利用した患者5名分の喀痰分離検体のsequence-based typing (SBT) 法では、いずれも国内で最も多く分離されているST23に型別された。さらに喀痰分離株および環境分離株の*L. pneumophila* SG1についてパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) による解析を実施したところ、同一遺伝子パターンを示した¹⁾。

Aを利用後に発症した21名の患者にはその他に共通の行動歴等はなく、検査結果とあわせ、当所は本事例を、機材が飛散させるミストを感染源とする集団感染と特定し、X+11日、広域的な患者発生の可能性があるため、都内全保健所に情報提供を行った。

2. 発生状況

本事例の患者21名の年齢中央値は71歳（30～86歳）、女性が71%であり、例年に比し年齢層がやや低く、女性が多い特徴を有し、親族・知人等の同一グループに属する者はなかった。死亡例はなく、1名を除き

入院を要する病態を示し、入院期間の平均値は14日であった。消費者安全法に基づく重大事故に該当する「治療に要する期間が30日以上を要する」患者は4名であった。Aが本機材の使用を開始したのは8月末、患者の来店日は9月14日～11月13日の約2カ月間であり、稼働停止後は速やかにレジオネラ症届出数が例年通りの発生動向へ復した。3保健所からの情報提供により、それまでの間、散发例と判断されていた4例が感染源の特定に至った。

3. 東京都の対応

本機材への給水は自動給水方式で、水は一時的に蒸気トレイ内に貯留する仕様となっている。調査の結果、Aでは8月末以降の清掃は頻度・方法ともに不十分であり、機材内でレジオネラ属菌が増殖しやすい状況であったことが判明した。そのため、当所はAに対し再発防止の観点から、本機材の適切な管理方法等について指導した。取扱説明書には水の交換や清掃についての記載が不十分であったことから、本庁所管部署は本機材販売事業者に対し、取扱説明書の改訂や購入者への注意喚起の実施について指導した。

また、本事例について、消費者庁には消費者安全法に基づく重大事故として、独立行政法人・製品評価技術基盤機構 (NITE) には消費生活用製品安全法に基づく重大製品事故として、それぞれ通知した。さらに、都民向けにはホームページ上で、類似事故の発生防止を目的とした注意喚起を行った。

4. 考察

ミストを発生させる電気暖炉を感染源とするレジオネラ症の集団感染事例は、海外ではSchönningらにより報告²⁾されているが、国内ではこれまでに類似製品での発生報告がない。今回の感染源となった機材について、販売事業者および使用者であるAともに蒸気トレイ内でレジオネラ属菌の増殖が起こり得る認識がなく、水の交換や清掃が疎かになったことが感染拡大を招いた原因の1つであったと示唆される。日々、新たな発想による商品開発が行われている現代においては、加湿器、特に蒸気発生時に水を加熱しない超音波式と同様の機能を持つ製品によるレジオネラ症発生も危惧され、類似製品の取り扱いにかかわる注意喚起が重要であると考えられた。

今回の事例では、患者調査の中でレジオネラ属菌の飛散し得る人工水環境を具体的かつ丁寧に説明することで、解明の糸口を患者から得た事例であった。新たな患者発生を未然に防ぐためには、探知から早期の遡り調査の実施や、機材の使用状況の確認・指導など、速やかな初動が重要である。そのためには、保健所内で平時から事案対応を積み重ね、組織横断的な連携・協力体制の構築を図る必要がある。本事例では、管内医療機関との連携や他保健所との情報共有、本庁や地方衛生研究所との連携によって、患者検体をより多く確

保・分析することができ、広域的な視点から集団感染の全体像の把握ができた。

レジオネラ症の感染源は特定に至らない場合も多く経験されるが、一定期間内に事例の集積が認められる場合には、丁寧な疫学調査と関係機関連携による感染源探索、治療開始前の喀痰検体の確保と遺伝子型別法の実施により、感染源の特定が可能になると考えられる。

参考文献

- 1) 前川純子, ビルと環境 187: 1-7, 2024
- 2) Schönning C, *et al.*, 7th ESGLI meeting Abstract Book: 32, 2023

東京都多摩小平保健所
 三澤愛子 佐藤恭子 橋本寿江
 伊藤 研 森川隆斗 村川数馬
 桑波田悠子
 東京都健康安全研究センター
 内谷友美 梅津萌子 武藤千恵子
 鈴木 淳 木下輝昭
 東京都保健医療局
 感染症対策部
 健康安全部

<国内情報>

レジオネラ症集積事例から得られた課題と対策への提言 — 東京都

1. はじめに

レジオネラ属菌を原因とする国内の集団感染事例は、温泉・入浴施設や加湿器等の報告が多い¹⁾。レジオネラ症防止指針²⁾においては、冷却塔、加湿器、給水設備、給湯設備、浴場施設、水景施設、蓄熱槽について管理方法が記載されており、患者発生時の積極的疫学調査は、主にこれらの施設を想定して行っている。

2. 東京都のレジオネラ症発生状況

2015～2023年の届出数は平均で年間156件であったが、2024年は261件と増加した(図)。夏から秋にかけて特定の地域に患者の集積があった事例1-3について、東京都と各保健所は連携して調査・対応を行った。

3. 事例の概要(次ページ表)

4. 積極的疫学調査の課題

今回の集積事例では、通常確認を行う浴場などの施設

設共通利用歴がなかったため、保健所の管轄を越えて都内で情報共有を行うとともに、スーパーや飲食店などの利用、使っている道路、自宅での窓開けの状況等を追加で聞き取ったことにより感染源の特定に至っており、調査項目の見直しが必要と考えられた。また多くの人員と時間を要する患者居住地周辺の冷却塔の調査体制の調整や、管理の義務がない施設においては介入に工夫が必要であった。3件の事例について、患者検体を積極的に確保し、培養、sequence-based typing (SBT) 法検査を実施することにより、2事例では感染源の1つとして冷却塔やインテリア用品を特定できたが、患者すべての感染源が判明した事例はなかった(次ページ表)。

5. 環境検体の課題

感染源の特定には、冷却塔や浴場以外の感染源となりうる設備や製品も念頭に、患者からエピソードを引き出していくことが必要であるが、患者には感染源の知識がないため設備や製品に関する記憶が曖昧であることが多く、感染源の割り出しが困難となっている。また、検体採取までに日数がかかれば、施設・設備の状況が患者曝露時と変化している可能性があるほか、冷却塔や給湯設備などは稼働時期の終了により、検体が採取できないことがある。

さらに、冷却塔などの検体には雑菌が多く存在するため、検体の状況に応じた適切な処理を行わないと正確な検査結果が得られず、原因の特定が困難になる。今回、事例1, 3においては行動調査の工夫等により最終的に感染源と特定した施設の環境検体を確保、検査の工夫によりレジオネラ属菌を特定し原因を究明することができた。これは、ひとえに調査・検査に携わる保健師、環境衛生監視員、地方衛生研究所研究員等が情報共有し、連携が緊密にできたことによると考える。

6. レジオネラ症対策の提言

調査手法: 今回、超音波ミストを発生させるインテリア用品が感染源となる集積事例を経験した。疫学調査では、取り扱い方法によっては感染源となり得る超音波ミストについては、加湿器だけでなく同等の機能を有する製品の利用、曝露状況や手入れの方法等を丁寧に聞き取ることが必要である。また航空写真等を活用し、施設や設備の分布を俯瞰的に把握したうえで地区踏査を行い、実際の冷却塔等の稼働状況をつぶさに

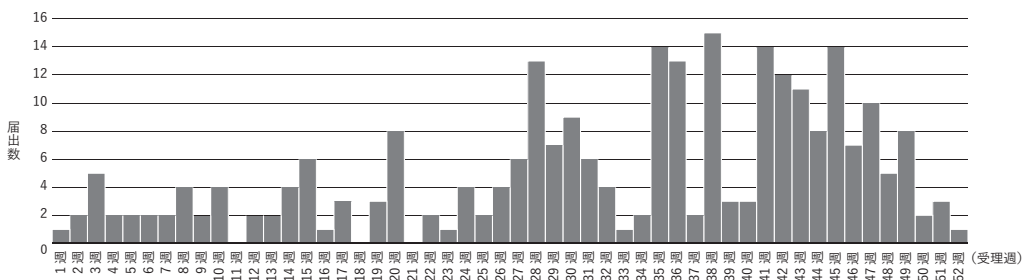


図. 2024年東京都レジオネラ症発生届出数

表. 2024年東京都におけるレジオネラ症集団集積事例の概要

時期 患者数	患者の状況	患者 SBT検査	感染源と 特定したもの	課題
事例1 7～8月 24名	感染源の冷却塔を中心とした半径500m以内に患者の自宅が集積 4名のSBTが一致 (ST3117)、うち2名の患者株と環境株のパルスフィールド・ゲル電気泳動 (以下、PFGE) が一致	ST89 ST354 ST3117	冷却塔 PFGEによる一致	◆感染源のひとつと特定された冷却塔は、レジオネラ症防止指針 ²⁾ で定められている管理を行っており、民間検査ではレジオネラ属菌は不検出であった ◆ST89、ST354の感染源は不明
事例2 8～9月 16名 詳細は本号20ページ	約5kmの範囲で患者の自宅集積 8名のSBTが一致	ST1646	検査結果が指針値以上の18施設すべてlag-1遺伝子陰性であり、感染源特定できず	◆医療機関、特定建築物および小中学校21施設の冷却塔を検査、18施設が指針値以上であった ◆指針に沿った管理をしても、行政検査では指針値以上の値が出る施設が多い ◆工場などの特定建築物に該当しない施設の冷却塔は、実態が把握できず、調査が困難
事例3 9月下旬～11月 41名 詳細は本号22ページ	患者のうち21名が同じ店舗を利用 SBTが一致 (ST2) した10名のうち、店舗利用者5名の患者株と環境株のPFGEが一致	ST23 ST613	店舗で利用していた超音波ミスト発生装置付きインテリア用品 PFGEによる一致	◆感染源と特定したインテリア用品は、調査対象とならないことが多く、同様の製品による感染が、感染源が不明とされている可能性がある ◆ST613の感染源は不明

調査することが原因施設の特定につながる。

冷却塔の管理: 2024年7～9月の東京都の月平均最高気温は、3カ月間連続で30℃以上を記録し³⁾、環境水がレジオネラの発育至適温度である36℃前後を保つ期間が長くなっている。気候変動により、冷却塔を感染源とする事例は今後も増加することが予測され、建築物衛生法などで管理が義務付けられていない工場や施設の冷却塔などについても、普及啓発や注意喚起を全国的に行う必要がある。

検査の精度: レジオネラ属菌の検査は、煩雑な手技と経験およびそれにとまなうコストがかかる。今回、同じ冷却塔から同日に採取した検体を民間と行政でそれぞれ検査したところ、民間検査機関では検出限界未満であったが、行政検査では35万CFU/100mL検出された事例もあった。同様の事例は他にも存在すると想定され、冷却塔のレジオネラ属菌検査手法の標準化を行い、民間検査機関でも管理に資する結果が得られるような体制を整えることが求められる。

参考文献

- 1) IASR 45: 107-127, 2024
- 2) 公益財団法人日本建築衛生管理研究センター, 第5版 レジオネラ症防止指針, 2024
- 3) 国土交通省気象庁, 過去の気象データ検索
https://www.data.jma.go.jp/stats/etrn/index.php?prec_no=44&block_no=47662

東京都保健医療局
村井やす子 堀 元海
芋川有希 榎本陽子 飯澤明子
高橋京恵 渡部ゆう 鮫島弘尚
東京都健康安全研究センター
内谷友美 梅津萌子 武藤千恵子
鈴木 淳 木下輝昭
国立感染症研究所
実地疫学研究センター
細菌第一部

<国内情報>

医療福祉施設で探知された劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) の集積事例

2024年2月、感染症発生動向調査において、同一医療福祉施設から、3例のA群溶血性レンサ球菌 (A群溶連菌) による劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) 症例が届け出られた。STSSを含む侵襲性A群溶連菌感染症は、海外において集積事例の報告があるが^{1,2)}、国内の施設等での集積事例はこれまで報告されていなかった。

全体像の把握、感染源・感染経路・対応策の検討を目的に、同年3月、国立感染症研究所が管轄保健所の要請に基づき疫学調査支援を行ったので、知見について報告する。

当該施設は、入所者約60名、職員約250名の施設であり、4つの生活エリア (A-D) があった。入所者の多くは、皮膚潰瘍などに対する創傷処置を必要としていた。

症例定義は、A群溶連菌の伝播を考慮し、2024年1月1日～3月31日に、当該施設の入所者において、①A群溶連菌が検出された者を確定例、②37.5℃以上の発熱、咽頭痛、急性の四肢の疼痛・腫脹、急性の皮膚・軟部組織炎のいずれかを呈し、かつ他疾患と診断されていない者を疑い例、とした。

全入所者の情報は電子カルテで確認した。さらに関連因子を検討するため、確定例が居住していたAエリア入所者において、確定例および疑い例を症例、それ以外の者のうち疑い例の症状を認めなかった者を対照として症例対照研究を実施し、オッズ比 (OR) およびその95%信頼区間 (CI) を算出した。

感染対策は施設内観察と職員への聞き取りで確認し、確定例の菌株は、地方衛生研究所、溶血性レンサ球菌レファレンスセンターの協力のもと、全ゲノムシーケンス解析を実施した。

調査の結果、確定例4例、疑い例11例が確認された (次ページ図)。確定例はすべてAエリアの入所者であり、近接した時間帯で毎日創傷処置を受けていた。

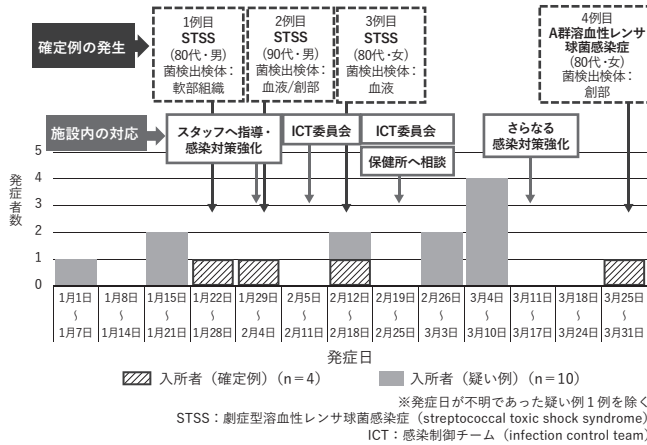


図. 医療福祉施設の入所者における確定例・疑い例の発生状況、2024年1月1日～3月31日

表. 医療福祉施設Aエリア入所者の症例群 (n=12) および対照群 (n=14) における関連因子の評価

項目	症例群		対照群		オッズ比	95%信頼区画
	有	無	有	無		
Aエリア入所者						
男性	6	6	5	9	1.8	0.4-8.7
認知症	2	9	1	13	2.9	0.2-36.9
ADL※1一部介助	8	4	5	9	3.6	0.7-18.3
糖尿病	4	8	3	11	1.8	0.3-10.6
免疫抑制剤使用	1	11	1	13	1.2	0.1-21.2
NSAIDs※2内服	5	7	2	12	4.3	0.6-28.3
外科的手術歴※3	0	11	1	12	0.4	0.0-9.8
点滴・中心静脈カテーテル	2	10	1	13	2.6	0.2-32.9
リハビリ※3	12	0	11	3	7.6	0.4-163.8
創傷処置	9	3	4	10	7.5	1.3-43.0

※1 ADL：日常生活動作
 ※2 NSAIDs：非ステロイド性抗炎症薬
 ※3 分割表内に0の度数がある場合、それぞれの度数に0.5を加算してオッズ比および95%信頼区間を算出

毎日の創傷処置は、看護師が1人で実施する体制であり、創傷処置時に使用する物品の作り置き（あらかじめ適したサイズに切ったガーゼやテープの作り置き等）が行われている等、標準予防策の適切な実施は難しい状況であった。調査時点ではすでに、作り置きの廃止など、可能な範囲で感染対策の強化・見直しが行われていた（図）。

症例に関連する因子（表）として、Aエリア入所者における創傷処置が挙げられた（OR 7.5, 95%CI: 1.3-43.0）。

菌株解析では、確定例4例すべてで遺伝子型 *emm89* であり、4例の菌株は1塩基以内の違いであり、非常に近縁であると推察され、施設内感染が示唆された。

以上から、創傷処置が当該施設内の感染伝播に関連していた可能性が高いと結論付けた。ただし、患者周囲の人の保菌調査ができていないこと、環境調査を実施していないこと等から、感染経路の詳細は不明であった。

調査結果を踏まえ、当該施設へ、①標準予防策の適切な実施を担保できる体制の確立、②創傷処置時における物品の適切な使用・保管、③感染対策の定期的な確認と徹底、等を提言した。その後、新規症例は確認されず、2024年9月に管轄保健所が終息を確認した。

本事例のようなSTSSを含む侵襲性A群溶連菌感染症の施設内感染の可能性も考慮し、創傷処置を行う際

は、厳密な標準予防策が重要である。

謝辞：本調査にあたり、ご尽力くださいました医療福祉施設関係者、自治体関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Thigpen MC, et al., Emerg Infect Dis 13: 1852-1859, 2007
- 2) DiPersio JR, et al., Clin Infect Dis 22: 490-495, 1996

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP)

村井晋平 高橋あずさ

実地疫学研究センター

土橋西紀 山岸拓也 島田智恵

砂川富正

細菌第一部

池辺忠義 李 謙一 明田幸宏

<国内情報>

2024年度に分離されたエコーウイルス11型の遺伝子解析

エコーウイルス11型 (E11) はエンベロープを持たない一本鎖 (+) RNA ウイルスで、エンテロウイルス属に分類される。E11ゲノムは、5'末端より非翻訳領域、カプシド蛋白領域 (VP4, VP2, VP3, VP1)、非カプシド領域 (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3D)、3'末端のポリAで構成され、全長約7,500塩基である¹⁾。

2023年にフランス等のヨーロッパにおいて新生児での重篤なE11感染症が報告^{2,3)}されたことに関連し、2023年7月に世界保健機関 (WHO) は、一般住民の公衆衛生上のリスクは低いと評価する一方で、各国に対して症例の監視と報告を奨励している。また、日本においても2024年夏以降、E11による新生児重症肝炎等の情報があり⁴⁾、日本小児科学会から注意喚起の文書⁵⁾、また、厚生労働省より注意喚起および情報提供依頼の通知⁶⁾が出されている。

今回、東京都において、積極的疫学調査により搬入された検体と感染症発生動向調査によって搬入された臨床検体からE11を検出した。さらに、ウイルスを分離しウイルスゲノム全長解析を試みた。対象検体は、2024年10～11月に都内の医療機関から搬入された3検体である。検査試料の内訳は、積極的疫学調査で搬入された多臓器不全症例1例 (A: 男児・日齢12) の鼻咽頭ぬぐい液、感染症発生動向調査で搬入された手足口病疑い症例1例 (B: 女児・1歳) および伝染性紅斑疑い症例1例 (C: 男児・6歳) の鼻咽頭ぬぐい液である。VP4-VP2-seminested RT-PCR⁷⁾ およびシーケンス型別により、いずれの検体からもE11が検出された。なお、CからはパルボウイルスB19が同時に検出された

が、手足口病疑いの1例からは他のウイルスは検出されていない。これら3例から採取した検体をRD-18S細胞に接種し、ウイルス分離試験を実施した。細胞変性効果(CPE)が見られた培養上清からRNAを抽出し、NEBNext Ultra II RNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs)を用いてライブラリを調製後、MiSeqにより配列を得て、CLC workbench stationにより全長に近い長さの配列(7,420bpおよび7,421bp)を取得した。

得られた塩基配列を用い、ヨーロッパ由来株とともに系統樹解析を実施したところ、3株ともE11のD5 lineage 1に属したが、ヨーロッパ由来株とはやや異なる位置にクラスターを形成した(図)。フランスで検出されたウイルスはD5 lineage 1に属し、E6との組換え体とされるが、新生児の重症事例のみならず、非重症事例、新生児以外の事例が含まれている²⁾。今回解析した3検体も、新生児の重症事例1検体と新生児以外の非重症事例2検体であり、Simplot解析によりE6との組換えが示唆された。

今回、東京都内でE11が3症例から検出されたが、重症例のみならず、伝染性紅斑や手足口病疑い症例からも検出された。東京都検出株としてクラスターを形成しているが、遺伝子配列は完全には一致しておらず、都内での集団発生は現時点では探知されていない。

現在、積極的疫学調査が開始され、新生児のE11感染事例に関して情報収集が行われている^{6,7)}。我々が解析した重症例もしくは市中感染例で検出されたE11は、地方衛生研究所でエンテロウイルスの検査として使用されているVP4-VP2-seminested RT-PCR⁸⁾およびシーケンス型別による検査でも検出可能であった。新生児E11感染事例に対する積極的疫学調査に加えて、伝染性紅斑や手足口病などの感染症発生動向調査として実施されている病原体サーベイランスで得られたデータを効果的に活用することにより、軽症例を含めたE11感染症流行の全体像を把握することが、新生児E11感染重症例の実態解明に役立つと思われる。

病原体検出情報システムへのE11の登録数は2024年5~9月にかけて増加傾向にあり⁹⁾、今後、東京で検出されたE11についての解析をさらに進めるとともに、今後の流行状況について注視していきたい。

参考文献

- 1) 細矢光亮, 小児のエンテロウイルス感染症, 環境感染誌 32: 344-354, 2017
- 2) Grapin M, *et al.*, Euro Surveill 28: 2300253, 2023
- 3) Piralla A, *et al.*, Euro Surveill 28: 2300289, 2023
- 4) 松井俊大ら, IASR 46: 14-16, 2025
- 5) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会, 新

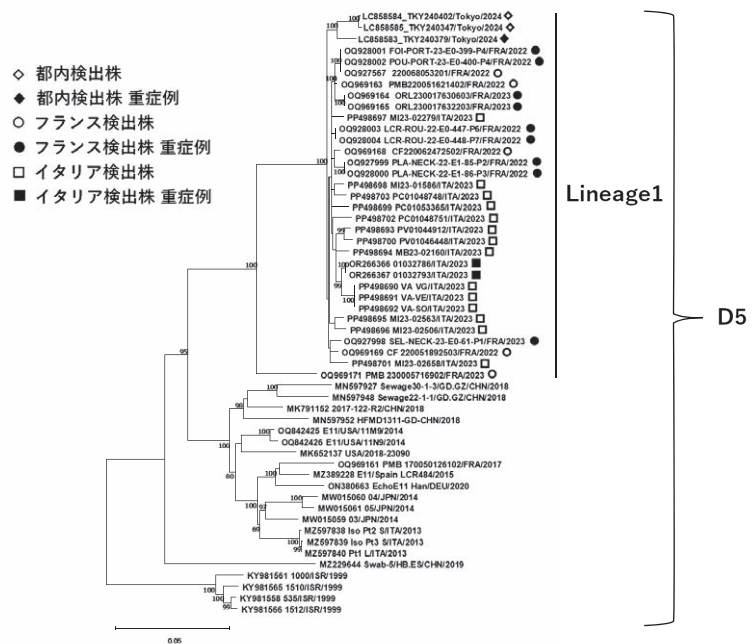


図. エコーウイルス11型の遺伝子系統樹

生児におけるエコーウイルス11による重症感染症に関する注意喚起

https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=625

- 6) 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課, 新生児におけるエコーウイルス11型(E-11)感染症の発生について(注意喚起及び情報提供依頼), 令和6(2024)年12月3日

<https://www.mhlw.go.jp/content/001345108.pdf>

- 7) 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課, エコーウイルス11型(E-11)感染症の実態把握について(協力依頼), 令和7(2025)年2月6日

<https://www.mhlw.go.jp/content/001400326.pdf>

- 8) 国立感染症研究所, 手足口病病原体検出マニュアル <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HFMdis20180222.pdf>

- 9) 国立感染症研究所, 病原微生物検出情報システムに登録されたエンテロウイルス属及びエコーウイルス11の記述疫学, 2018-2024年(2024年11月28日現在) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/entero/680-idsc/13033-info-241211.html>

東京都健康安全研究センター

高橋久美子 熊谷遼太 浅倉弘幸

岡田若葉 矢尾板 優 原田幸子

西塚 至 長島真美 貞升健志

吉村和久

東京都立小児総合医療センター感染症科

宮下 晶 森 晴奈 堀越裕歩

三尾医院

三尾 仁