

## 結核菌分子疫学調査事業

## 秋田県内で分離された結核菌の分子疫学解析

高橋志保 熊谷優子 今野貴之 鈴木純恵 鈴木忠之

## 1. はじめに

結核は、新登録患者数は漸減しているものの、患者発生サーベイランスでは、肺外結核等も含め、年間約 2 万人の患者が報告されており、今なお国内最大の感染症である。平成 27 年の日本の結核罹患率は人口 10 万人あたり 14.4 であり、欧米諸国と比較すると依然として高く、中まん延国であるといえる<sup>1)</sup>。

結核菌の分子疫学解析を行うことは、患者の疫学情報に菌の遺伝子型という科学的根拠を付与し、感染源や伝播経路の推定に役立てることを可能にする。また、データを蓄積し、解析することで、県内における流行状況の把握につながる。今回、平成 25 年より秋田県結核菌分子疫学調査実施要領に基づき行ってきた反復配列多型 (Variable number of tandem repeat : VNTR) 解析結果と、県内で分離された結核菌の遺伝系統の解析結果をまとめたので、報告する。

## 2. 対象および方法

## 2.1 対象

平成 25 年以降に秋田県各保健所管内で登録された結核患者から医療機関にて分離され、平成 25 年 7 月から平成 29 年 3 月までに受領した結核菌株 222 株を対象とした。

## 2.2 VNTR 解析

QIAamp DNA Micro Kit(QIAGEN)で抽出した結核菌 DNA テンプレートを用い、Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)(12)-VNTR 分析法<sup>2)</sup>に従い、VNTR 解析を実施した。VNTR プロファイルが一致した場合は、JATA(12)-VNTR 解析に 3 領域を追加した JATA(15)-VNTR 解析と、超可変 (Hypervariable : HV) 領域の解析を行った。

## 2.3 最大事後確率推定法による遺伝系統解析

VNTR 解析より得られた VNTR プロファイル

から、最大事後確率推定法<sup>3)</sup>を用いて、遺伝系統を推定した。

## 3. 結果

## 3.1 VNTR 解析

JATA(12)-VNTR 解析を行った結果、VNTR プロファイルが一致したのは、222 株中、58 株 23 組であった。一致株数の詳細は、5 株 2 組、4 株 1 組、3 株 4 組、2 株 16 組であった。さらに VNTR プロファイルが一致した株について、JATA(15)-VNTR 解析と HV 領域の計 18 領域の解析を行ったところ、一致株数は 4 株 1 組、2 株 9 組となった。解析領域を追加することで、関連性の有無を推定するのに役立つデータが得られることがわかった。

## 3.2 遺伝系統解析

遺伝系統解析の結果、秋田県内の結核菌株は非北京型が 72 株 (32.4%)、北京型が 150 株 (67.6%) であった。北京型株を系統分類すると新興型と祖先型に分けられるが、祖先型が 8 割を占めていた。祖先型はさらに 4 つの遺伝系統に分類され、県内においては ST3、ST25/19、STK、ST11/26 の順に多かった。また、遺伝系統ごとの患者の平均年齢を比較すると、STK 型で 84.6 歳と最も高く、次いで ST3 型、ST11/26 型、ST25/19 型の順で、最も若かったのは新興型で 73.6 歳であった (表)。

65 歳以上と 65 歳未満での北京型株の各遺伝系統の割合は、65 歳以上では ST3 型が最も多く、65 歳未満では新興型 (Modern 型) が最も多かった (図)。

## 4. 考察

平成 27 年の秋田県の結核罹患率は 8.5 と低まん延の状態にあるが、高齢化が進んでいる本県では、新登録結核患者中 65 歳以上が占める割合は 80.5% と高い。今回対象とした結核菌株 222

株についても、189 株（85.1%）が 65 歳以上の患者から分離されている。

北京型結核菌は、東アジアで多く分離される系統で、他の遺伝系統と比べて感染伝播力が高く、薬剤耐性との関連もあり、高病原性が示唆されている。国内で分離される株の 7～8 割がこの遺伝系統に属しているとされ、県内の分離株はやや非北京型が多いものの、ほぼ同様の傾向であった。

新興型は、若年層で高頻度に分離されるとの報告があり、高齢化が顕著な本県における新興型の平均年齢は 73.6 歳であるものの、各遺伝系統中最も若いことから、新興型の結核菌による感染は、若い世代へと広がっていると考えられる。

さらに、祖先型のうち、県内で最も多く分離されている ST3 型は、多剤耐性結核菌において有意に高い頻度で見られる<sup>4)</sup>との報告もあり、今後の分離状況や医療機関における薬剤感受性試験の結果等にも注視していく必要がある。

## 参考文献

- 1) 公益財団法人結核予防会:結核の統計 2016,平成 28 年 9 月.
- 2) 前田 伸司他: 国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型 (VNTR) 分析システム, 結核, 第 83 巻, 2008 年 10 月, 673-678.
- 3) Seto J., Wada T. et al.: Phylogenetic assignment of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing clinical isolates in Japan by maximum a posteriori estimation. Infect Genet Evol., 35, 2015, 82-88.
- 4) Iwamoto, T et al.: Population structure analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family indicates an association between certain sublineages and multidrug resistance. Antimicrob. Agents Chemother., 52, 2008, 3805-3809.

表 遺伝系統別の割合と各遺伝子型の患者平均年齢

| 遺伝系統別   | 非北京型     | 北京型       |         |          |          |          |
|---------|----------|-----------|---------|----------|----------|----------|
| 株数(%)   | 72(32.4) | 150(67.6) |         |          |          |          |
|         |          | 新興型       | 祖先型     |          |          |          |
|         |          |           | ST11/26 | STK      | ST3      | ST25/19  |
|         |          | 27(12.1)  | 8(3.6)  | 33(14.9) | 45(20.3) | 37(16.7) |
| 平均年齢(歳) | 77.8     | 73.6      | 80.0    | 84.6     | 81.4     | 78.0     |

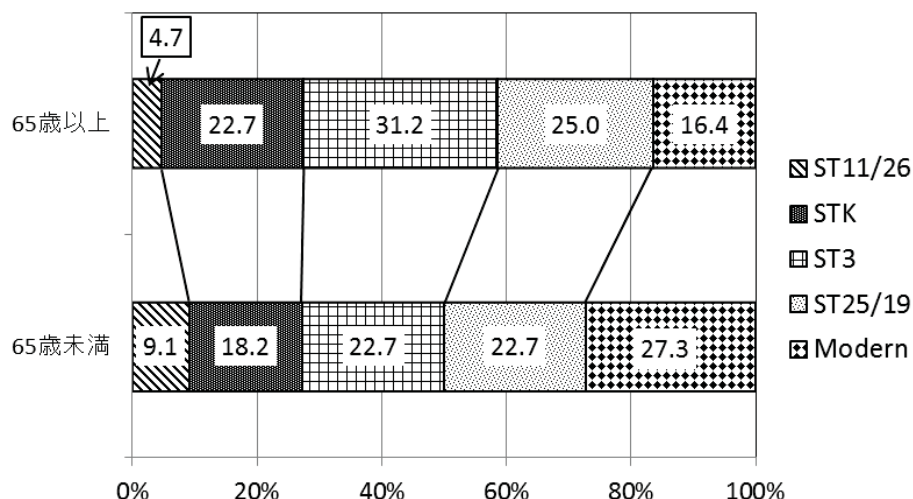


図 年代による北京型の各遺伝系統の割合