

### 3. 東日本大震災後の結核の臨床的特徴と疫学的変化

- 金森 肇（東北大学病院総合感染症科/検査部）  
内山美寧（宮城県立循環器・呼吸器病センター呼吸器科）  
畠山 敬（宮城県保健環境センター微生物部）

#### 【 研究目的 】

大規模自然災害では感染症の増加が懸念されるが、潜伏期間の長い結核では災害の直接的な影響に関連した報告例は少なく、その動向は未知である。本研究では震災後の結核の臨床的特徴を解析するとともに、分子疫学等の手法を用いて宮城県内の結核感染の動態を明らかにすることを目的とする。

#### 【 研究の必要性 】

大規模自然災害時には感染症の増加が懸念され、東日本大震災においてもインフルエンザや感染性胃腸炎の散発事例、レジオネラ症や破傷風などが実際に報告されている。1995年の阪神淡路大震災では、震災後の結核患者数に顕著な増加は見られなかったが、大災害後の避難者は、過密した住環境や低栄養状態により結核発症や伝搬のリスクが高いとされる。しかし、世界的にみても、大災害後の結核に関するエビデンスが未だ不十分であり、不明な点が多い。宮城県立循環器・呼吸器病センター（以下、MCRC）は結核病床を有する指定医療機関で、県内で発生した結核の入院治療に関して中心的な役割を担っている。未曾有の震災による被災住民の大移動や避難所生活の実態から鑑みて、長期にわたるストレスが結核発症と感染拡大を助長する可能性は大きい。震災前後の臨床像及び疫学上の変化を詳細に解析することは、大規模災害が結核感染に及ぼす影響を明らかにするために、極めて重要な研究である。

#### 【 研究計画 】

##### 1. 震災後結核の臨床的検討

震災後に MCRC に入院した結核症例を調査対象とする。震災後結核の患者背景と臨床的特徴を検討するため、年齢、性別、臨床症状、病型分類、基礎疾患、震災後の住居環境、津波の影響の有無などについて調査を行う。

##### 2. 潜在性結核感染症患者の推移

震災前後に実施した Interferon- $\gamma$  Releasing Assay (IGRA) の結果から、潜在性結核感染症 (LTBI) の発生状況を比較解析する。

##### 3. 臨床分離結核菌株の分子疫学解析

結核症例から得られた臨床分離株を対象として、Variable Numbers of Tandem Repeat (VNTR) の分子疫学的手法を用いて震災前後の結核菌遺伝子パターンの変化について解析する。

VNTR に関しては、JATA primer を用いて各 tandem repeat (TR) 領域を PCR で増幅し、その大きさを計測し、遺伝子の大きさをコピー数に換算するための MIRU-VNTR スコアに従って各 TR のコピー数を算出する。

## 【 実施内容・結果 】

### 1. 震災後結核の臨床的検討

震災後 6 ヶ月間に MCRC に入院した活動性結核 47 例（平均年齢 72.5 歳で、男性 31 例、女性 16 例）の臨床的特徴を検討した。震災後に避難所や仮設住宅など自宅以外での生活者は 7 例（14.9%）であった。避難所での結核症例は、後期高齢者で栄養状態不良、肺炎や心不全として治療されていたが、改善しなかったことを契機に MCRC へ紹介となった。津波の被害を受けた地域から 24 例(51%)、内陸地域から 23 例(49%)であった。津波被害が大きい地域での結核症例は、避難所等での生活を余儀なくされた方の割合が多く、入院時に低栄養状態、脱水状態の割合が多かった。入院時の症状は咳・痰を 44 例(94%)、発熱を 28 例(60%)に認めた。基礎疾患では悪性腫瘍 11 例(23%)、糖尿病 10 例(21%)、心不全 4 例(9%)であった。胸部レントゲンでは両側陰影を 38 例（81%）、空洞影を 17 例(36%)に認めた。12 例(26%)は入院時より呼吸不全を呈しており、酸素投与が必要であった。日常生活動作は一部介助または全介助を要する例が 23 例（49%）であった。

### 2. 潜在性結核感染症患者の推移

QFT 検査対象者数と陽性率の推移を図 1 に示した。震災の発生した 2011 年は検査対象者数が約 2 倍に増加し、2012 年は再び減少傾向を示した。同様に、震災以前に 5%前後であった QFT 陽性率は 2011 年に 10%まで上昇し、2012 年には再び 5%台に低下した。

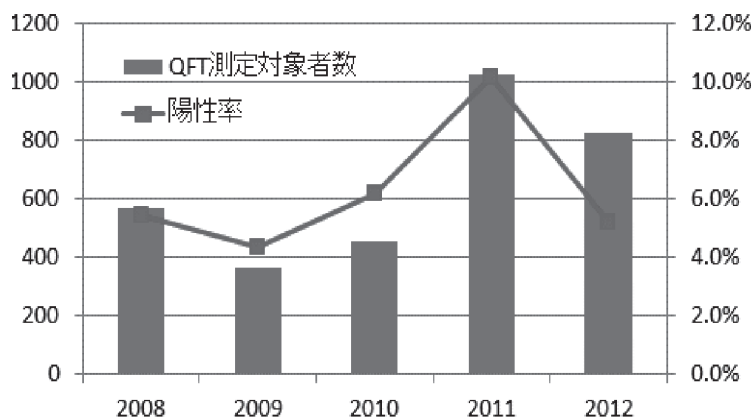


図 1. QFT 検査対象者数と陽性率

### 3. 臨床分離結核菌株の分子疫学解析

VNTR 結果から震災前後における遺伝子型について検討した。震災以前(2005-2010 年)に分離した 296 株においては、過去に発生した株と同一の遺伝子型を示す株は 110 株（37%）であったのに対して、2011 年では 63 株のうち 28 株（44%）、2012 年以降では 53 株中 27

株（51%）において遺伝子型が同一であり、震災後は増加傾向であった。また、過去株と同一の遺伝子型株が出現するまでの年数についても解析した。2010年以前に分離した株での再出現のピークは1年で、全体の半数以上が2年以内に発生し、6年以上前に発生した株との一致例は見られなかった。2011年の分離株においても同様に再出現のピークは1年であったが、4年から6年前に発生した株との一致率が上昇した。一方、2012年以降の株では再出現のピークが3年であり、6-10年前に発生した株の再出現が特徴的であった。

表 1. 同一遺伝子型株の出現割合

	2005-2010年	2011年	2012年以降
解析総数	296	63	53
一致数	110	28	27
一致率	37.2%	44.4%	51.0%

【 考察と今後の課題 】

本研究により、震災後の結核に関する新たな知見が得られた。結核診療を通して経験した結核症例の検討により、震災後の結核における臨床的特徴が明らかとなり、結核診療向上のための教育・啓発がより一層重要と考えられた。現時点では結核の罹患率は増加していないが、2011年における QFT 陽性率の増加、分子疫学的変化を認めた。震災以降の結核菌株はクラスター形成率が高く、震災以前の株に比べ遺伝子型の一致率が上昇していた。2011年は直近の感染者に震災のストレスが直接関与し、2012年以降は県内の過去事例に関係した潜在性結核感染者から顕性発症していることが示唆された。震災後の結核発症への影響は長期間に及ぶ可能性があり、今後もその動向に注意が必要と思われる。

【 謝辞 】

本研究を助成して頂いた公益財団法人大同生命厚生事業団の皆様に深く感謝申し上げます。

【 参考文献 】

1. Kanamori H, Aso N, Tadano S, Saito M, Saito H, Uchiyama B, Ishibashi N, Inomata S, Endo S, Aoyagi T, Hatta M, Yamada M, Gu Y, Tokuda K, Yano H, Kunishima H, Hirakata Y, Saijyo T, Kitagawa M, Kaku M. Tuberculosis exposure among evacuees at a shelter after earthquake, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 799-801.
2. National Institute of Infectious Diseases. Infectious disease outbreaks related to the March 11 Great East Japan Earthquake in 2011 and infection control measures taken. *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* 2011; 32: P. S1, Supplement.
3. 厚生労働省 平成 23 年結核登録者情報調査年報集計結果（概況）  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/dl/11sankou.pdf#page=1>
4. Kimbrough W, Saliba V, Dahab M, Haskew C, Checchi F. The burden of tuberculosis in crisis-affected populations: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2012;12:950-65.

5. World Health Organization. Tuberculosis care and control in refugee and displaced populations. An interagency field manual. 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2007.
6. Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S, Maeda S. Promising loci of variable numbers of tandem repeats for typing Beijing family *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Microbiol 2008;57:873–880.
7. Supply P, Lesjean S, Savine E, Kremer K, van Soolingen D, Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. J Clin Microbiol 2001;39:3563-71.

【 経費使途明細 】

実験用消耗品費 (TaqMan Universal PCR Master Mix、チップ類)	93,738 円
資料作成費	97,650 円
Office Pro 2013	29,800 円
データ取り込み機器	62,600 円
雑費	16,212 円
合 計	300,000 円