

結核菌病原体サーベイランスシステムと現状

御手洗 聡

結核予防会結核研究所抗酸菌部

Professor/Head, Department of Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis



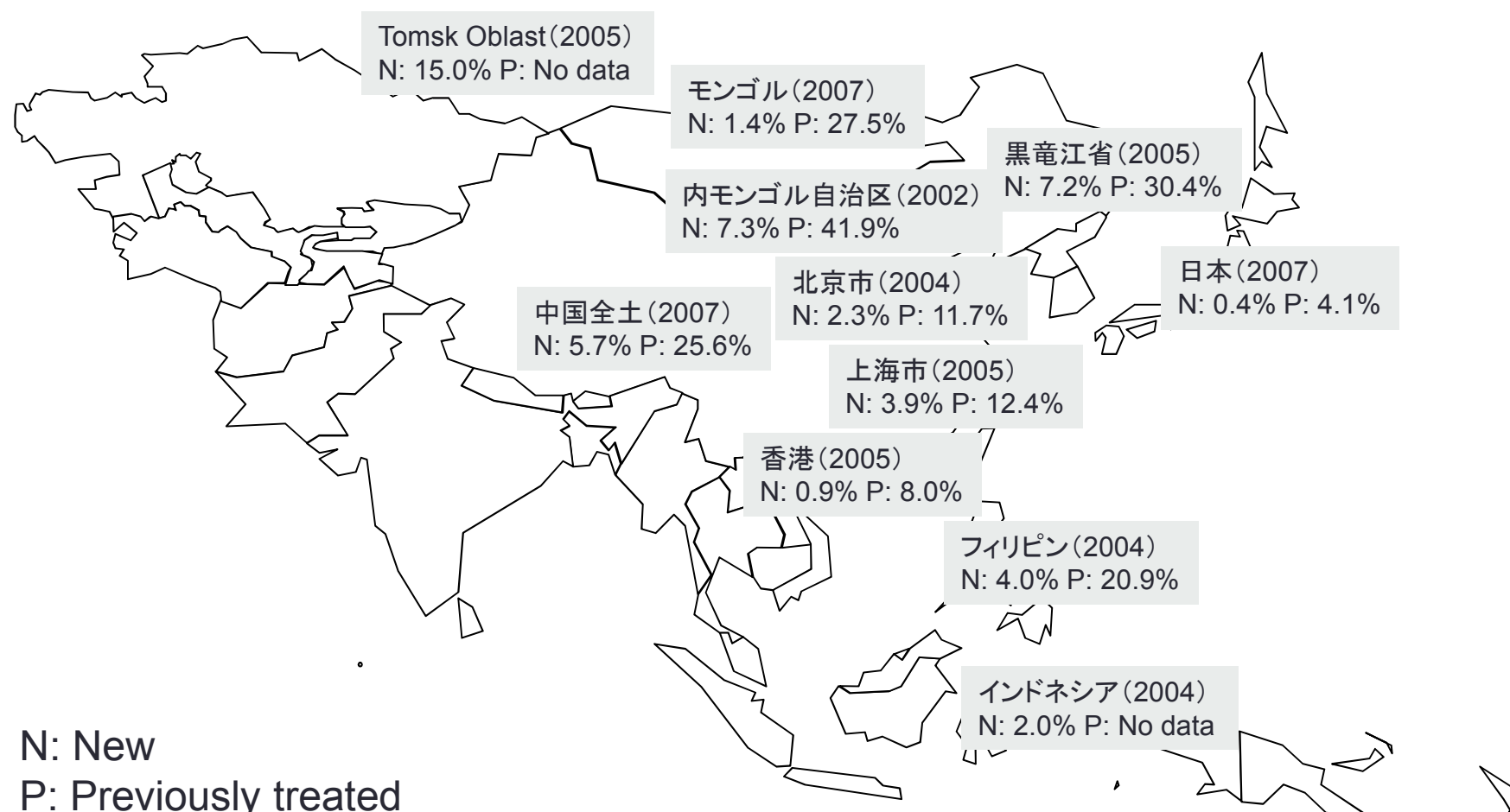
感染症サーベイランスの目的

- 感染症の動態を明らかにし、国民が疾病に罹患しないよう情報を提供すること
 - 新たな流行の把握
 - 感染症(状況)の推移
 - 疾病側(患者)
 - 発生状況、リスクグループ・因子、治療経過
 - 集団感染
 - 病原体側(微生物)
 - 特定の株の流行
 - 薬剤耐性情報
 - 対策のモニタリングと評価

病原体サーベイランスの必要性

- 分子疫学調査
 - 感染動態の把握
 - 未解明感染ルートが発見
- 薬剤耐性の現状把握
 - 標準治療法の設定のための情報
 - 耐性の予防及び研究
 - 公衆衛生上の意識の亢進
- 薬剤耐性状況の推移の把握
 - 結核対策の正否の評価
 - 新薬開発への情報提供

日本を含む西太平洋地域における多剤耐性 MDR-TB in Western Pacific Region (2002-2007)



The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance.
Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report No. 4. 2008. Geneva. WHO/HTM/2008.394.

病原体サーベイランスの効果

- 分子疫学

- 集団感染の有無の判断。集団感染事例間の関連性の確認も可能。
- タイピング情報のデータベースを集積し、患者間の疫学的情報と併せて分析することにより、感染の地域や集団に対する集積性や地域内の伝搬状況の詳細を知ることにも可能。
- データベースを集積して系統的に解析することにより、疫学的に高病原性と考えられる菌株の存在を特定することも可能と考えられ、迅速なタイピング技術と併用すれば接触者健診範囲の正確な設定など、結核対策への積極的応用も考えられる。

- 薬剤耐性

- 薬剤耐性の推移を観察することにより、結核対策の適正性を評価可能。
- 新たな耐性結核の流行(流入)が把握可能。
- 耐性結核菌株の解析による診断法・対策等の開発が可能。

日本の結核疫学的特異性

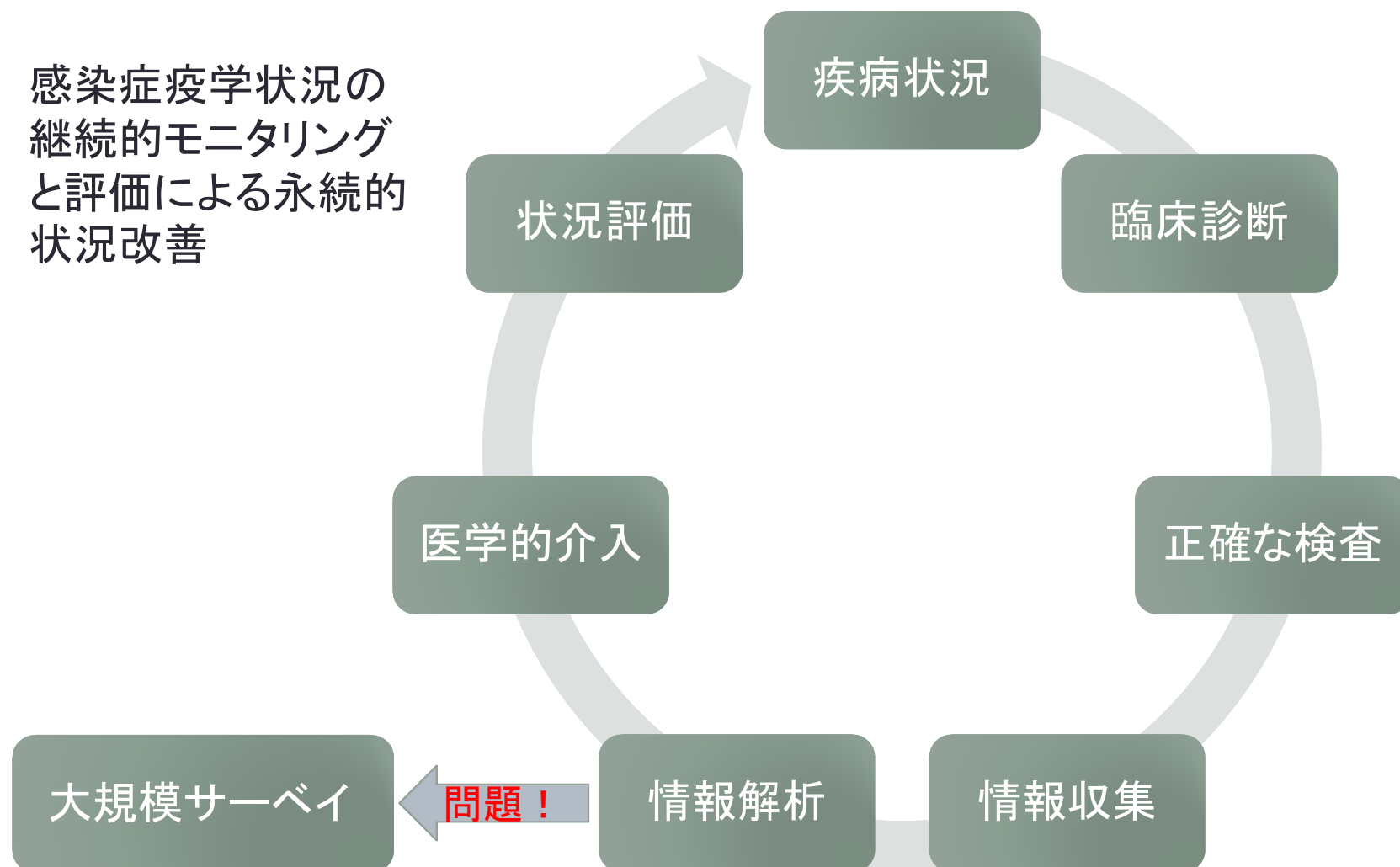
- 分子疫学的調査の前提として、罹患率や有病率などの疫学的パラメーターがある程度以下であることが必要と思われる。結核菌は基本的に多重感染するため、高蔓延状況下で個人が何度も感染にさらされる環境では感染ルートの解明上の有用性が低下すると考えられる。
- 低蔓延状況下で一対一対応の感染が想定される状況であれば、感染性の情報も信頼性が高くなり、さらにクラスター形成率等の情報も解釈が容易となる。
- 反対に「病原性」について考えるのであれば、ある程度高まん延状況下で、個別の事例に関する感染要因が希釈された状況での「集団的感染動態」が結核菌の病原性を反映していると言えるかも知れない。
- 結核中蔓延状況にある日本は、それらの意味で世界的に大変にユニークであり、システムの構築に数年はかかることを考慮すると、今この時点から広域的分子疫学データベースの構築を開始しなければ重要な科学的知見を失ってしまうであろう。

結核菌病原体サーベイランスの因子

- 網羅的病原体（結核菌）サーベイランスの構築には少なくとも四つの因子が必要と考えられる。
 - 「病原体（結核菌）の分離同定と保存」
 - 「統一・標準化された解析方法（精度保証を含む）と実施機関の確保」
 - 「分子疫学情報と臨床情報のリンク」
 - 「情報を利用し医学的に介入するシステム（エフェクター）」

病原体サーベイランスシステム

感染症疫学状況の
継続的モニタリング
と評価による永続的
状況改善



病原体（結核菌）サーベイランスの現状

1. 診断・病原体の分離と保存

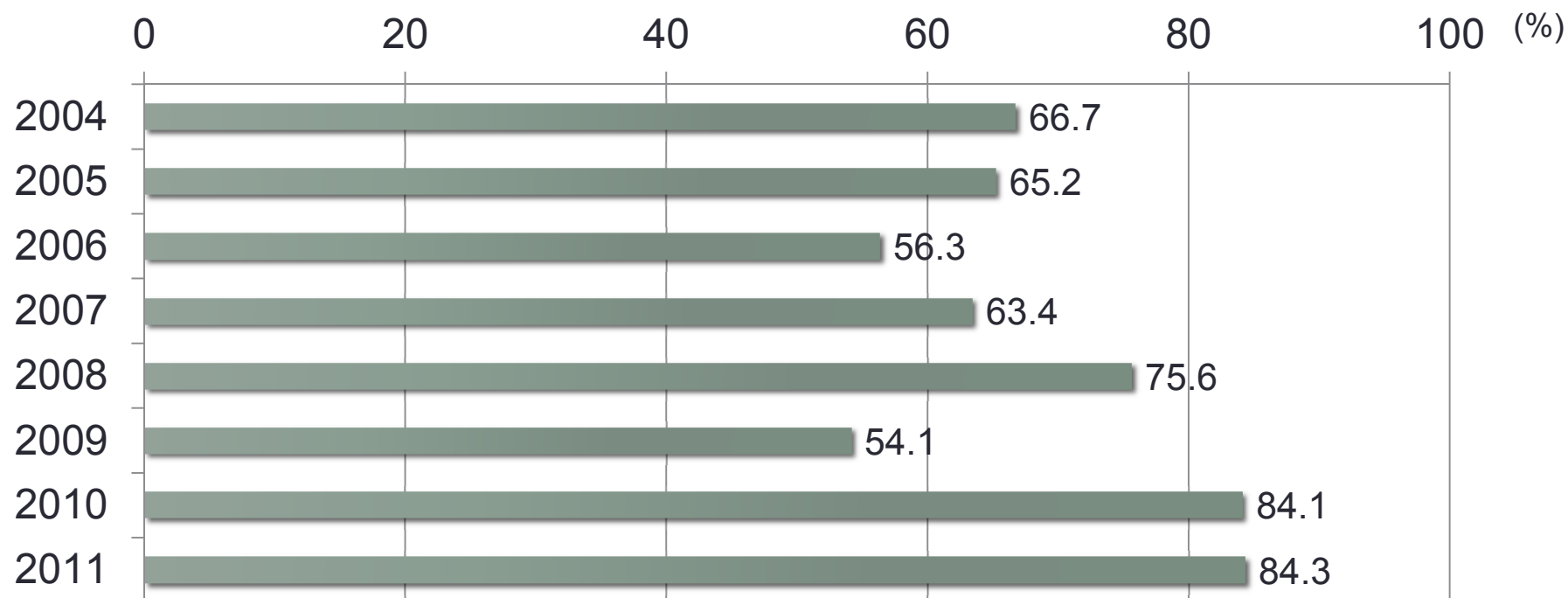
- 日本では結核菌の分離と保存は病院検査室あるいは検査センターで主に行われている。
 - 患者管理のためであり、基本的に公衆衛生上の用途ではない。
- 結核菌は基本的に四種病原体等に分類され、検査室のバイオリスク対策が求められ、菌の保管にも管理区域内での施錠可能な保管庫が必要である。
- 多剤耐性結核菌（三種病原体）の所持には施設基準を満たした上で厚生労働大臣への届出が必要である。譲渡されない限り滅菌廃棄される。
- 結核菌（分離菌）の生菌としての移動は四種以外容易でない。
 - 三種病原体の移動には公安の許可と適切な運搬体制が必要。
 - 発送が免許制でないため、梱包の精度も不確定。

病原体(結核菌)サーベイランスの現状

2. 実施方法と施設の確保

- 分子疫学(遺伝子タイピング、耐性遺伝子等)
 - 方法の標準化ができていない(事実上JATA-12/-15?)。
 - 地域を越えた比較、あるいはそのためのデータベースができていない。
 - どの程度の「地域的範囲」をユニット(効果的範囲)とすべきかも評価されていない。
- 薬剤耐性(薬剤感受性試験)
 - 病院あるいは検査センターにおいてデータは日々量産されているが、これを効率的に収集・解析するシステムがない。
- 遺伝子タイピング、薬剤感受性試験共に精度保証システム(内部精度管理・外部精度評価・訓練機構)が存在しない。

薬剤感受性検査外部精度評価における基準達成施設率



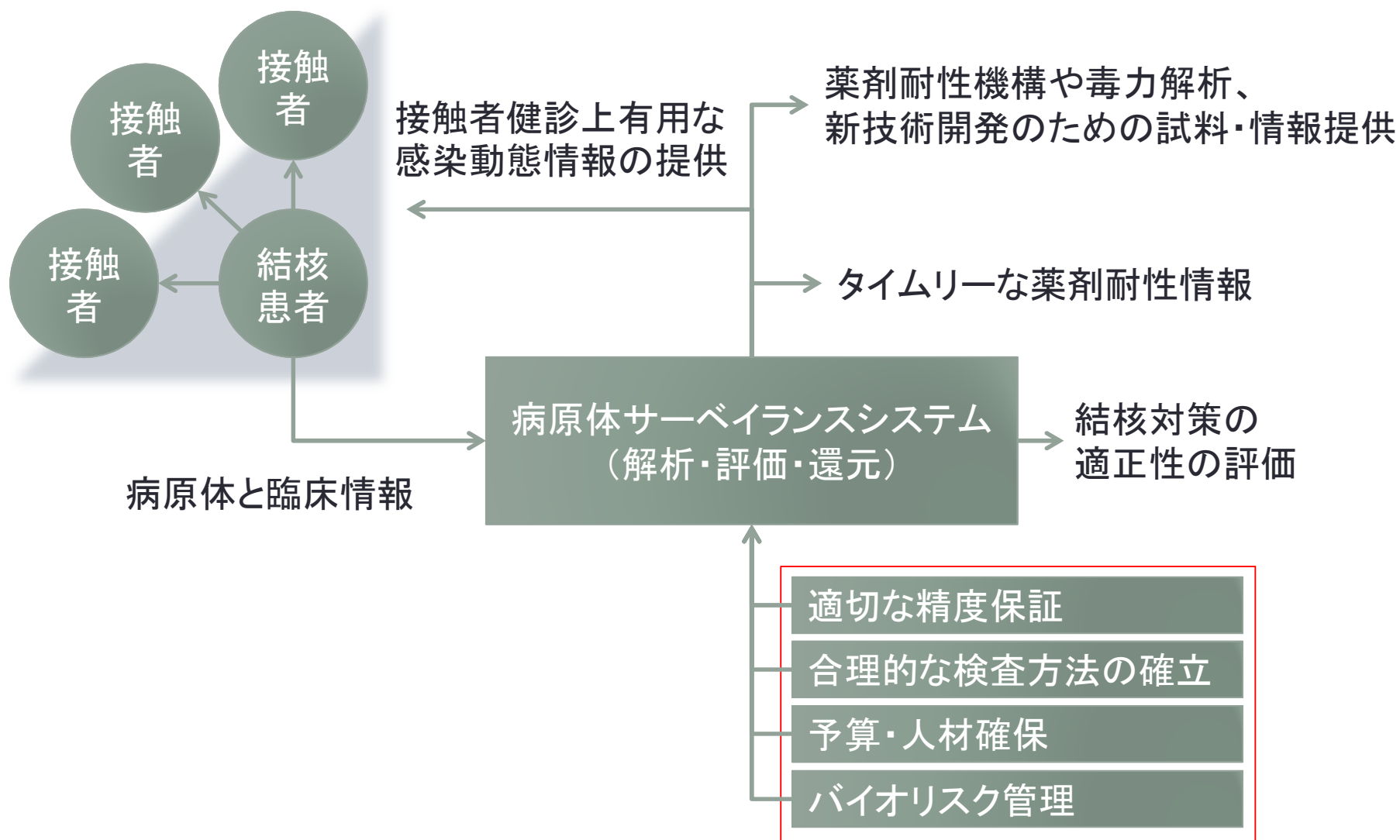
日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会が行った結核菌薬剤感受性検査外部精度評価によると、2004年から2011年までの評価において基準（イソニアジドとリファンピシンの感度・特異度が95%以上、ストレプトマイシンとエタンブトールを含む4薬剤の全てで一致率90%以上）を満足した施設の割合は54.1～84.3%であった。
（年度毎に参加施設数は異なる）

結核菌病原体サーベイランスの現状

3. 分子疫学情報と臨床情報のリンク

- 感染症法第15条を根拠とすれば「感染症の発生状況、動向及び原因に関する調査」の基礎的要件として分子疫学調査を実施することは可能。
- 研究として実施されている場合は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある、原則的に個人の特定が可能な情報を収集しようとする場合、事前に対象者からインフォームド・コンセントを得る必要がある。
- インフォームド・コンセントを前提とすると、必要な病原体・疫学情報リンクが得られない場合がありうる。

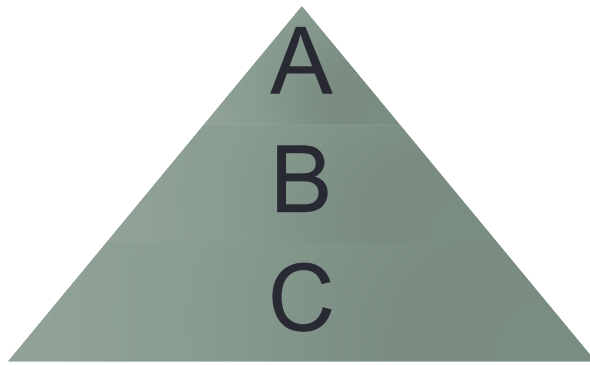
病原体サーベイランスシステムの利益と課題



病原体(結核菌)サーベイランスのためのステップ

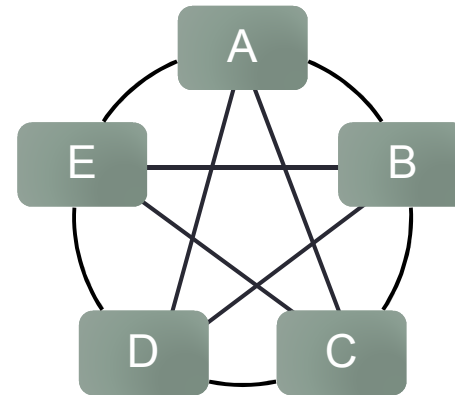
- 多剤耐性結核菌の三種病原体等指定の見直し
 - 最も重要な解析対象を失わないための基本的条件
- 標準的遺伝子タイピング法の設定
 - 広域での有用性を評価するには、暫定的でも標準的方法が必要
- 広域(自治体を超えた範囲)での遺伝子タイピングデータの利用価値の評価
- 行政調査としての実施
 - 研究を前提としない検体・情報収集
- 精度保証(感受性試験・遺伝子タイピング)の必要性
 - 検査室の精度がわからない状態での病原体サーベイランスは質的に問題

地域サーベイランスのネットワーク化



- 階層構造

- 情報の集積が容易
- レファレンス経路が明確
- 分業化が可能
- 組織が硬直化しやすい？



- 相互接続構造

- 地域間の参照が容易
- バックアップ体制の構築が比較的容易
- ネットワークへの予算措置
- レファレンス機能？

Thank you.

