

沖縄県の結核患者管理における結核菌遺伝子型同定の有用性

沖縄県結核サーベイランス検討委員会*

目的 沖縄県において結核患者管理の中で実施されている接触者疫学調査や、結核発生動向調査事業（サーベイランス）の質的向上のために、結核菌 RFLP 分析を応用する事の有用性について検討する。

方法 1996年4月以降1997年9月迄の期間に、新たに登録された結核患者から分離培養された結核菌に RFLP 分析を実施した。2人以上の患者から得られた結核菌 RFLP バンド型が一致していることが判明した場合、それらの患者が登録されている保健所（複数に渡る事もあり得る）で、通常実施されている接触者疫学調査内容とその一環として実施した再調査内容について検討し、患者間の疫学的な繋がり有無・程度に関して分析・検討を行った。

結果 沖縄県における結核患者を診断している主な病院と、県保健所検査室で分離培養された結核菌を結核研究所に送付して RFLP 分析を実施した。沖縄県と保健所は、RFLP 分析の結果に基づいて疫学調査を実施した。本事業の成績に関しては、沖縄県結核サーベイランス検討委員会によって総合的に検討された。同期間中に菌陽性患者として登録された患者の内、75%以上の患者から得られた結核菌株が結核研究所に送付された。同期間中、229人の結核患者から得られた263検体について RFLP 分析が実施された。その内17のクラスターが判明し、クラスターを構成する患者の数は、2人から10人であった。その内5つのクラスターにおいて、クラスター内の幾人かの人達の間で、家族関係や交友関係があった。あるクラスターでは、RFLP 分析結果が判明する前には明らかでなかった共通感染源が、その後の疫学調査で明らかになった。一方、ある地域に住む多数の患者によって構成されるクラスターが存在し、共通感染源や疫学的繋がり判明せず、限定された地域における地域流行型結核菌による感染によることが示唆された。複数のクラスターで、通常保健所が実施している接触者疫学調査により判明していた患者間の接触状況も、RFLP 分析の結果より強く支持できた。

結論 沖縄県においては、RFLP 分析は以下の点について結核対策活動改善のために有用と考えられた。第一に、ある集団における結核感染の疫学的状況を把握する。第二に、通常の接触者調査によっては把握することが出来なかった共通感染源を見つけ出す。第三に、通常の保健師が行う接触者疫学調査活動を支援する。

Key words : RFLP analysis, tuberculosis surveillance, public health nurse, contact tracing, Okinawa Prefecture

* 2002年2月現在の構成員は以下の通り。

新垣幸子（沖縄県福祉保健部）、稲福恭雄（同保健部）、斉藤 厚（琉球大学）、久場睦夫（国立療養所沖縄病院）、遠藤和郎（県立中部病院）、大城盛夫（勸沖縄県総合保健協会）、仲宗根正（北部保健所）、金城マサ子（中部保健所）、比嘉政昭（中央保健所）、砂川恵徹（南部保健所）、高江洲均（宮古保健所）、知名 保（八重山保健所）、青木正和（勸結核予防会）、森 亨（勸結核予防会結核研究所）、大角晃弘（同研究所）、高橋光良（同研究所）

連絡先：〒204-8533 東京都清瀬市松山 3-1-24
勸結核予防会結核研究所国際協力部 大角晃弘

I 緒 言

近年、結核菌 DNA の RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 分析は、結核の分子疫学領域において¹⁾、結核集団発生時の感染経路の確認²⁾、集団内での結核感染経路の検索^{3,4,5)}、結核菌検査室内における汚染等の検索^{6,7)}等のために使用されるようになってきている。また、大規模な人口集団における RFLP 分析を用いての結核感染動態の疫学調査も、諸外国にて実施され

ようになってきた^{8~11)}。本邦においては、この技術を地域の大規模な人口集団における結核感染の疫学状況の把握や、接触者検診等の患者管理事業に活用することの有用性について、札幌市や岡山県が新登録患者から分離培養された結核菌DNAのRFLP分析を行っている¹²⁾。我々はこれを沖縄県下の保健所を中心として、日常の患者管理事業の中で試行しているため、その方法論や得られた知見の概要について報告する。

II 方 法

沖縄県結核サーベイランス検討委員会の討議を経て、1996年4月から結核菌DNA分析を用いた結核対策改善事業が開始された。この事業は、県下で発生する結核患者の菌株をすべてRFLP分析に付し、菌株間の同一例を検討し、結果を患者の感染経路の確認や接触者対応に応用することによって、患者管理事業の質的向上を目的とするものである。

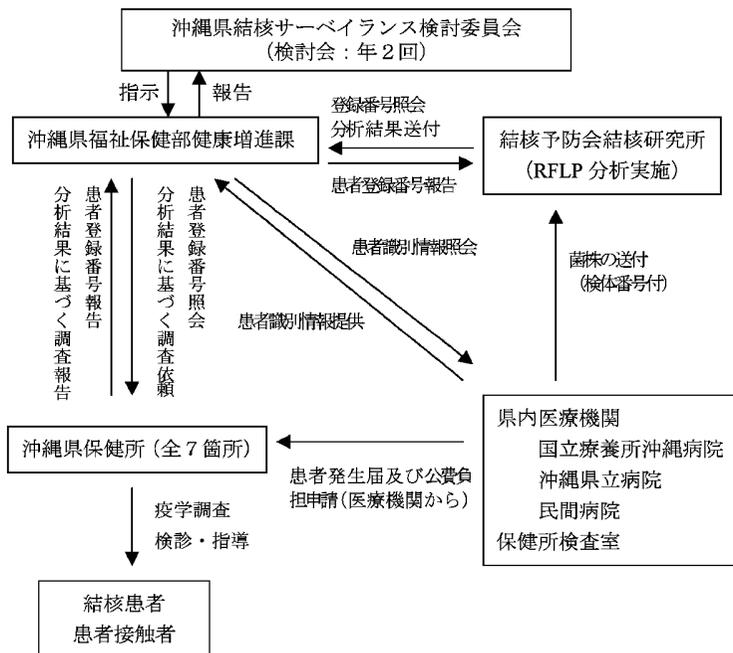
この事業では、国立療養所沖縄病院、県立中部病院、同那覇病院、同北部病院、同宮古病院、同八重山病院、その他の病院、および全7保健所検

査室にて分離培養された結核菌株を、定期的に結核予防会結核研究所に送付する。この時病院等は、検体に固有の「検体番号」をつけ、検体番号がどの患者のものであるのかを県に名簿で報告する。結核研究所では、検体番号に対応する患者登録番号を県に照会し、クラスター分析の結果を登録番号によって県福祉保健部健康増進課に報告する。図1に、本事業のフローチャートを示す。

結核菌DNAのRFLP分析は、制限酵素 Pvu-II および DNA プローブ IS6110r を使用した標準法により実施した^{13,14)}。

2人以上の患者から分離された結核菌のRFLP分析の結果が、同じバンドパターンを有していることが判明した場合（クラスター形成）は、県から関連の保健所に連絡が行き、保健所では保健師が、患者登録時に患者本人や関係者から収集する疫学情報に基づいて、感染経路や患者間の接触があった可能性、共通感染源が存在する可能性等について検討した。この調査には、図2のような患者面接票を用いて統一的な情報をもれなく収集するように努めた。保健所はその検討結果を県に報告し、さらに年2回開催される県結核サーベイル

図1 沖縄県の結核菌遺伝子型同定を用いた地域結核患者管理向上事業の仕組み



注：患者識別情報とは氏名、性、生年月日、居住地等、患者発生届け出に用いる情報に限定される。

ンス検討委員会にて総合的評価を行った。保健所から結核研究所に送られる菌株には、一定のコード番号が付され、県と研究所の間の菌株に関する照会等はこの番号を用いて行われた。県や保健所では、このコード番号と結核発生動向調査事業における整理番号（登録番号）の対照表から患者を特定し、複数患者間の関連の検討を行うが、特に患者が複数保健所に渡る場合には県がそれらを仲介した。これらの検討の際には、患者のプライバシーの保護には十分な配慮を行うよう注意した。具体的には、県における患者個人情報管理は、結核担当者が責任を持って行い、照会や更なる調査が必要な場合にも、各保健所で結核を担当している保健師と直接必要な情報の交換を行い、通常業務の範囲内で患者のプライバシーが保護されるようにした。同様に県外の組織である結核研究所には、結核発生動向調査伝送ファイル項目以外の患者の氏名・住所などは、送付されないように配慮されている。

Ⅲ 結 果

1996年4月1日から1997年9月30日までの期間中に、沖縄県7か所の各保健所で結核患者として新登録された全565人の内、登録時点で喀痰抗酸菌塗抹検査または喀痰結核菌培養検査のいずれかで陽性と判定されたのは310人であった。本調査期間内に、県下で分離培養された253人の患者ののべ287検体が結核研究所に送付された。この253人の患者の内、本調査期間外に登録されていた14人の患者を除くと、239人の患者から分離培養された検体が送付されたことになり、本調査期間中の新登録患者の菌回収率は77.1% (239/310) であった。287検体中で24検体（24人）が非結核性抗酸菌と判定されて分析対象から除外されたため、229人の結核患者から分離培養された263検体についてRFLP分析を実施した。菌株を提供した施設は国立療養所沖縄病院が168株（58.5%）で最も多く、その他は保健所検査室50株（17.4%）、私立総合病院55株（19.2%）、県立病院14株（4.9%）であった。

RFLP分析の結果、2人以上の結核患者で同じ結核菌と同定された群（クラスター）は17あった。これらのクラスターは、合計61人の登録患者から構成されており、分析された全症例229例の

26.6%に当たる。各クラスターの中の1人が他のクラスター構成員の感染源になったと仮定すると、 $(61-17)/229=19.2\%$ が最近の感染によって発病したことになる。17のクラスターに含まれる結核患者の基本情報を表1に示す。全クラスターに含まれる結核患者の男女比は2.2対1、年齢は17歳から91歳の範囲で、年齢の中央値は58.0歳であった。年齢を男女間で比較すると、年齢の範囲は男性で22歳から91歳、女性で17歳から84歳であった。また年齢の各中央値は男性で59.5歳、女性で52.0歳であった。

得られたRFLP分析の結果に基づいて行った疫学調査の結果、この内3つのクラスター（クラスターA, B, C）の中において、幾人かの患者間で結核登録以前に接触があったことが判明した。他に2つのクラスター（クラスターDおよびE）では、それぞれ夫と妻とのペアから得られた菌株を含んでおり、RFLP分析の結果が得られる前から夫婦同志の菌株ではRFLPパターンが同じになることが予想されていたものであった。合計12人の患者において疫学的な接触状況が判明し、率で19.7% (12/61) であった。

以下、この事業で明らかにされた主なクラスターに関する疫学調査の所見やその意義について述べる。

例1 クラスターA

ある島に在住する10人の結核患者により構成されている（表1 クラスターA）。まず患者1が塗抹陽性肺結核と診断され、その数か月後に患者4が塗抹陽性肺結核と診断された。保健師による登録時の疫学調査から、この1番と4番の患者とは親しい友人同志である事が分っており、1番の患者から4番の患者に感染したと考えられていた。この患者1の登録2か月後に、その妻が胃液塗抹陽性肺結核患者として登録された（残念ながらこの患者から検出された菌株のRFLP分析は、実施されなかった）。一方、患者1の父親である患者9は、患者1の診断直後と約半年後に実施された接触者検診時には、胸部X線写真上異常所見は認められなかったが、患者1の登録約1年後に実施された第3回目の接触者検診時に、塗抹陽性肺結核と診断された。以上より、患者番号1番の患者が感染源となって、4番の患者（患者1番の友人）、本人の妻および9番の患者（患者1

表1 クラスタ（クラスタAからQまで）に含まれる結核患者の基本情報

患者番号	クラスタ	性別	登録年齢	既往歴	塗抹検査結果	備考	患者番号	クラスタ	性別	登録年齢	既往歴	塗抹検査結果	備考
1		男	33		陽性	患者番号9番の息子。 同4番の友人。	31		男	77		陰性	気管支洗浄液の塗抹検査陽性。
2		男	46		陽性		32	G	男	86		陽性	
3		男	70		陽性		33		男	72		陽性	
4		男	36		陽性	患者番号1番の友人。	34		男	63		陰性	
5	A	男	62		陽性		35		男	61		不明	
6		男	43		陽性		36	H	男	59		陽性	
7		男	70	注1	陰性		37		男	60		陽性	
8		男	40		陽性		38	I	女	80		不明	
9		男	59		陽性	患者番号1番の父親。	39		男	66		陽性	
10		男	44		陽性		40	J	女	78		陰性	
11		男	44		陽性		41		女	63		陽性	
12		男	44		陽性	患者番号13番の父親。	42		男	63		陽性	
13	B	男	22		陽性	患者番号12番の息子。	43	K	男	52		陽性	
14		男	26		陽性		44		男	91		陰性	
15		男	54		陽性		45		女	61		陰性	
16		男	61		陽性	患者番号17番の父親。	46	L	女	84		陽性	
17		男	30		陽性	患者番号16番の息子。	47		女	64		陽性	
18	C	女	17	注2	陽性		48		女	42		陽性	
19		男	63		陽性		49		男	66		陰性	
20		男	51		陰性		50	M	女	52		陽性	
21		男	53		陽性		51		女	44		陽性	
22		男	25	注3	陽性	患者番号23番の夫。	52		女	57		陽性	
23	D	女	27		陰性	患者番号22番の妻。	53	N	男	43		陽性	
24		男	75		陰性		54		男	61		陰性	
25		女	27		陽性	患者番号26番の妻。	55	O	女	24		陽性	
26	E	男	34		陰性	患者番号25番の夫。	56		女	50		陰性	
27		男	73	注4	陽性		57		男	76		陽性	
28		女	48		陽性		58	P	男	63		陰性	
29	F	女	63		陰性		59		男	81		陽性	
30		男	28		陽性		60		女	31		陽性	
							61	Q	女	58		陰性	

注1 今回登録時の約18年前に抗結核薬を服用した既往あり。薬剤服用期間は不明。

注2 今回登録時の8年前に、6か月間INHの予防内服を行った。

注3 今回登録時の3か月前まで肺結核として約1年間抗結核薬を服用した。

注4 今回登録時の18年前と12年前との2回各1年間と8か月間抗結核薬を服用した。

番の父親)とに感染が広がったと考えられていた事が、RFLP分析結果によってよりはっきりと示唆された。

クラスタAの検体はすべて同一保健所から送付されたもので、患者は同保健所管内の住民であった。本調査期間中に、この保健所で分離培養されて結核研究所に送付された30検体中10検体が同じRFLPバンドパターンである事が判明したため、まず検査室の汚染が疑われたが、検体はそれぞれ別の日に収集されて結核研究所に送付されたもので、検査室の汚染は考えにくかった。ま

た、同島の住民の中で集団感染が発生している可能性については、保健師による疫学調査情報を検討した結果、クラスタAの内3人の患者間で接触の既往があった事が判明したが、それ以外7人の患者(患者2, 3, 5, 6, 7, 8, 10)間における接触の既往は無く、感染経路や感染源は明らかにされなかった。さらに、クラスタAの患者の内一人は、70歳の男性で約20年ほど前に結核の治療を受けた事のある再発例であった。以上から、同島内で結核の集団感染が起こっていると結論付ける事は困難であった。図3に、クラスタA内

図2 RFLP 分析結果に基づく保健所による患者面接票 (案)

RFLP 分析結果に基づく保健所による患者面接票 (案)			
保健所 調査担当者名: _____		報告年月日: 年 月 日	
患者氏名:	性別: 男・女	生年月日: 年 月 日	患者登録番号:
菌株コード番号:		検体採取年月日: 年 月 日	
同じクラスターの菌と判定された患者 1:	患者氏名:	性別: 男・女	生年月日: 年 月 日
登録保健所: 保健所	患者登録番号:	登録年月日: 年 月 日	
菌株コード番号:	検体採取年月日: 年 月 日	担当保健婦:	
同じクラスターの菌と判定された患者 2:	患者氏名:	性別: 男・女	生年月日: 年 月 日
登録保健所: 保健所	患者登録番号:	登録年月日: 年 月 日	
菌株コード番号:	検体採取年月日: 年 月 日	担当保健婦:	
同じクラスターの菌と判定された患者 3:	患者氏名:	性別: 男・女	生年月日: 年 月 日
登録保健所: 保健所	患者登録番号:	登録年月日: 年 月 日	
菌株コード番号:	検体採取年月日: 年 月 日	担当保健婦:	
結核治療開始前約2年以内の以下の項目に関する患者の状況:			
ア)病院・医院等の通院状況			
通院歴無し・通院歴あり (年 月頃から		日間・か月間、通院。通院先:	病院・医院)
(年 月頃から		日間・か月間、通院。通院先:	病院・医院)
(年 月頃から		日間・か月間、通院。通院先:	病院・医院)
イ)職業、職場(学校)及び通勤通学状況			
職場(学校)名: _____			
通勤(通学)手段:バス・その他(_____)			
ウ)理・美容院の利用状況			
利用する頻度の多い理・美容院: _____			
エ)麻雀荘、パチンコ店及び居酒屋等の利用状況			
特定の場所の利用 無し・有り(場所: _____)			
オ)教会、サークル等の参加状況			
参加 無し・有り(場所: _____)			
カ)サウナ、銭湯等の利用状況			
特定の場所の利用 無し・有り(場所: _____)			
キ)その他 _____			
同じクラスターと判定された患者間での接触の可能性の検討内容:			
検討結果:接触の可能性 無し・有り			
共通の感染源が存在する可能性の検討内容:			
検討結果:共通感染源の存在する可能性 無し・有り			
その他の検討内容:			

の患者において考えられた感染経路を、時間経過を横軸にして喀痰塗抹検査結果と共に示す。

例2 クラスター B

4人の患者により構成されている。このクラス

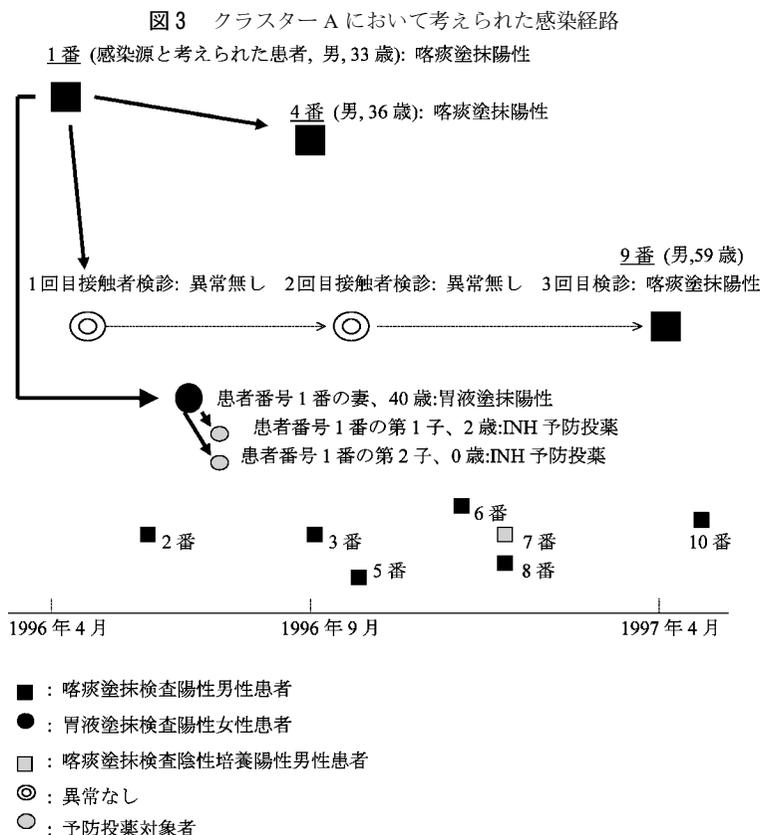
ターでは、RFLP 分析結果が判明後に実施された再調査により、それ以前には判明していなかった感染源と感染経路とが判明した。まず、患者12と13の登録時疫学調査、発病経過および胸部 X 線

写真像に基づいて、12番からその息子である13番に感染したと考えられた。一方11番は、その息子が菌陰性の肺結核患者として保健所に登録されたために実施された家族検診によって塗抹陽性肺結核と診断された。RFLP分析結果から、さらに患者11と12の患者が同じバンドパターンを有している事が判明した。彼らは同じ会社の職員であったが、互いにほとんど接触はなかった。また、患者11と13とは以前からまったく面識はなかった。このため担当保健所の保健師が11番と12番に共通の感染源となる患者の存在を疑い、これらの患者の職場同僚や友人らの中に結核患者がいなかったかどうかについて再検討を行った。その結果、11番と12番の職場同僚でこの2人と非常に親しい関係にあった人Xが、彼らが登録される8年程前に、塗抹陽性肺結核患者として同じ保健所に登録されていたことが判明した。このXが登録された直後に実施された職場検診には患者11も受診しており、既にその時の胸部X線写真異常のため

要精査となっていた事が分かった。また、Xの娘（当時1歳半）も喀痰培養陽性の肺結核と診断されていた。以上の検討事項より、この職場同僚Xが11番と12番の患者達の共通感染源であることが疑われ、11番からその息子へ、さらに12番からもその息子である13番へと感染が広がったと推定された。図4に、クラスターBにおいて考えられた感染経路を、時間軸を横軸にして示す。

例3 クラスターC

7人の患者で構成される。登録時既に、保健師による疫学調査によって明らかになっていた感染経路をRFLP分析の結果でより強く支持する事ができた。患者16と17の2人が親子関係で、患者16の息子である患者17は、喀痰塗抹陽性肺結核として登録され、父親である16番の胸部X線写真像に比較してより病変が進行していた。また17番の方が、16番よりも症状出現時期が1か月ほど早かった。さらに、16番と17番の患者の共通感染源が存在する事も判明しなかったため、17番の患者



から61歳になる16番に感染が起これたと考えられた。クラスター内の他5人の患者についての感染経路については、明らかにならなかった。

残り12のクラスター（クラスター F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q）における感染経路や感染源については、保健師による再疫学調査では明らかにならなかった。

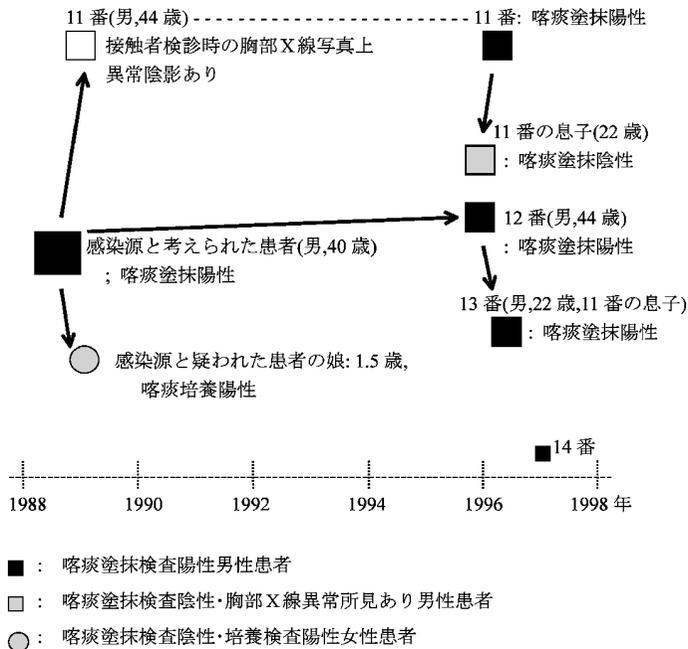
IV 考 察

1. 今回の調査では、RFLP 分析結果によって同じ菌株である事が判明した場合に、各結核患者が登録されている保健所の結核担当保健師が、図1に示した患者面接票（案）を使用して疫学調査を再実施した結果や、感染経路および共通感染源の判明の有無について県環境保健部に報告した。この再疫学調査は、患者登録時に実施される初回疫学調査を補填するものとして実施された。患者面接票（案）の内容は、感染経路や共通感染源の探求を主眼に作成されたものであるが、その内容に関しては、今後 RFLP 分析結果に基づく再疫学調査を実施する中で改善していく必要がある。結核菌感染経路の解明は、保健師による疫学調査で集められた情報に基づいて実施されている。こ

うして収集される情報の質は、保健師の疫学調査活動に対する意欲および調査方法、保健師と患者との信頼関係、患者の健康状態等に影響されると考えられる。今回、クラスター F から Q までの12の各クラスター内における感染経路は明らかにならなかったが、保健師により収集される疫学情報の内容が改善されれば、クラスター内における感染経路や、共通感染源の解明がさらに進むことが期待される。

2. RFLP 分析の結果同じ菌株である事が判明した場合の患者のプライバシー保護の問題に関しては、保健所やサーベイランス委員会でも問題として検討が行われた。本調査が従来からも行っている患者登録時に実施される初回疫学調査を補填するものとして位置付けられるとすると、患者プライバシー保護は、患者登録時に実施される初回疫学調査で配慮すべきプライバシー保護の範囲内で考慮できるものと考えられる。つまり感染源の追求や確認によって、伝染病としての結核対策を実施するための必要な行政的な措置範囲内とみなし得る。これはすでに1990年代から全国的にこのような体制をとっているオランダや、サンフランシスコ（研究が主目的）、ニューヨーク等でも同

図4 クラスター B の結核患者における感染経路



じである。もちろんRFLP分析の結果知り得た患者情報に関しては、他の患者情報と同様にプライバシー保護の立場を堅持すると共に、結核が空気感染する伝染病である故に考慮すべき社会防衛の観点とから、慎重に取り扱うべきであることは当然である。

3. 元来RFLP分析で同一クラスター内の構成員は、感染源を共有すると考えられてきた。しかし、最近米国の非都会地域における観察によると、発生する患者の33%が大小のクラスターを構成していたが、その内かなり入念な調査を行っても、疫学的な関連（接触関係）が証明されたのは42%に過ぎなかった¹⁰。「このような地域社会では、かつて流行した株による感染者が偶然相前後して内因性再燃を起こすようなケースが少なくない。」と論じている。我々の観察においても、全クラスター構成患者（61人）の内、疫学的関連が証明されたのは19.7%（12人）にすぎず、中には、クラスターAのような単一の株が多くの一見無関係の人々の間にみられたことは、安定した「地域流行株」といったものの存在を示唆している。さらに多くの検体が収集されて沖縄県内の結核菌DNAのRFLPバンドパターン情報が蓄積され、地域における特異的なバンドパターンの存在が明らかになれば、この地域に存在する結核菌の地域流行株の分布が明らかになる可能性があり、今後の研究成果が期待される。地域流行型結核菌株の存在の可能性は、RFLPパターンの一致が必ずしも感染源—被感染者の関係を証明するものでないことになり、この方法の価値を限定するものではあるが、一方この分析知見の蓄積によって、地域における有力流行株を明らかにし得るという疫学的な有用性も出てくる。ただ、このクラスターA構成員の何人かについては、感染源の知られていない共通曝露により感染・発病（さらに一部外来性再感染発病）である可能性も否定はしきれない。これに関しては上記考察1で記述したように、保健師による疫学調査の質の向上によって、患者間の接触状況がさらに明らかになる可能性があることを常に念頭に置き、そうした努力を怠るべきではない。

4. クラスターBでは、RFLP分析結果に基づいて患者間の接触状況について検討が行われた結果、2人の患者に共通の感染源が明らかとなっ

た。そのため、共通感染源検索のさらなる接触者検診は不要と結論された。また、共通感染源と考えられる患者が登録された時に実施された接触者検診後の追跡が不十分であったことが反省された。このように結核菌RFLP分析は、保健師による疫学調査によっては判明しなかった結核感染経路を発見する上で有用であった。さらにRFLP分析の結果から、さらなる接触者検診を実施する必要性について参考となる結果を得る事が出来た。クラスターC、DおよびEにおいては、保健師による疫学調査によって既に明らかにされていた患者間の感染経路が、RFLP分析結果によっても強く支持された。このようにRFLP分析は、日常行われている疫学調査内容をより強く支持する上でも有用であった。

5. 米国サンフランシスコでは、地域住民から発生する結核患者から分離培養される結核菌のRFLP分析を用いた接触者検索を、研究プロジェクトとして1991年以降スタンフォード大学と協力して実施している。このプロジェクトでは、同市公衆衛生検査センターで培養陽性となったすべての検体を大学の検査室に送付してRFLP分析を実施している¹⁵。カリフォルニア州結核担当部局、市結核対策局、市総合病院呼吸器科、および大学の各担当者が集まり、毎週金曜日の午後にRFLP分析を用いた研究内容についての検討会を実施しており、地方公共団体による結核対策活動を担当する者（行政担当者）と診断と治療を主に担当する者（臨床家）、そしてRFLP分析を担当する者（研究者）との良好な協力関係が構築されており、同市における結核対策活動の改善に寄与している。沖縄県における本事業も、沖縄県結核サーベイランス委員会を構成している県結核担当部局および保健所（行政担当者）、国立・県立・私立病院（臨床家）、そして結核研究所（研究者）の3本の柱によって構成されており、良好な協力関係の上により具体的に、県における結核対策活動の改善に寄与していくことが期待される。またこのような結核菌RFLP分析の地域の結核対策、サーベイランスへの応用は、今後は全国的にも応用されるようになるべきものと考えられ（2002年3月厚生科学審議会結核部会の提言）、沖縄県の試みはその有用なモデルとなる事が期待される。なお、沖縄県の場合、菌陽性患者の約6割

が国立療養所に入院していることは、菌株の入手に非常に有利であった。同時に日頃からの医療機関と保健所間の連携がよく取れていることも、このような事業の成立と円滑な運営を促進している。

V 結 論

沖縄県において結核菌のRFLP分析は、以下の3点において有用であることが分かった。第1に、ある地域での同一株による結核の多発のように、ある地域人口集団における結核感染の疫学的状況を理解する。第2に、保健師が日常実施している疫学調査では判明していなかった感染経路を明らかにして接触者対応の質を高める。第3に、保健師の疫学調査内容を支持する。

本事業を実施する上で多大なる御協力をいただきました、沖縄県各保健所の結核担当職員の皆様、国立療養所沖縄病院、沖縄県立病院および中頭病院の結核担当先生方および検査技師の皆様には深謝いたします。

(受付 2002. 5.16)
(採用 2003. 1.23)

文 献

- 1) D. Van Soolingen. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *Journal of Internal Medicine* 2001; 249: 1-26
- 2) C. L. Daley, P. M. Small, G. F. Schecter, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N. Eng. J. Med.* 1992; 326: 231-235.
- 3) 神山智子, 遠藤忠昭, 佐藤和雄. 事業所における結核集団感染事例. *日本公衆衛生誌* 1997; 44: 474-480.
- 4) A. C. Hayward. Restriction fragment length polymorphism typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Thorax* 1995; 50: 1211-1218.
- 5) A. Genewein, A. Telenti, C. Bernasconi, et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. *Lancet* 1993; 342: 841-44.
- 6) J. Bauer, V. Thomsen, S. Poulsen, et al. False-Positive Results from Cultures of *Mycobacterium tuberculosis* Due to Laboratory Cross-Contamination Confirmed by Restriction Fragment Length Polymorphism. *J. of Clin Microbiol* 1997; 35(4): 988-991.
- 7) J. M. Van Duin, J. E. M. Pijnenburg, C. M. van Rijswoud, et al. Investigation of cross contamination in a *Mycobacterium tuberculosis* laboratory using IS6110 DNA fingerprinting. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 1(5): 425-429.
- 8) D. Alland, G. E. Kalkut, A. R. Moss, et al. Transmission of Tuberculosis in New York City. *N. Eng. J. Med.* 1994; 330: 1710-6.
- 9) P. M. Small, P. C. Hopewell, S. P. Singh, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. *N. Eng. J. Med.* 1994; 330: 1703-9.
- 10) C. R. Braden, G. L. Templeton, M. D. Cave, et al. Interpretation of Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from a State with a Large Rural Population. *J Inf Dis* 1997; 175: 1446-52.
- 11) M. E. Kimerling, W. H. Benjammin, K. H. Lok, et al. Restriction fragment length polymorphism screening of *Mycobacterium tuberculosis* isolates: population surveillance for targeting disease transmission in a community. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(8): 655-662.
- 12) 大島律子, 中島 洋, 岩本真弓, 他. 患者喀痰からのBCG Tokyo株の検出と公衆衛生行政の対応について. *日本公衆衛生雑誌* 2002; 49: 790-794.
- 13) M. Takahashi, Y. Kazumi, Y. Fukuzawa, et al. Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of Epidemiologically Related *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *Microbiol. Immunol.* 1993; 37: 289-94.
- 14) J. D. A. Embden, M. D. Cave, J. T. Crawford, et al. Strain Identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA Fingerprinting: Recommendations for a Standardized Methodology. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31: 406-9.
- 15) 大角晃弘. サンフランシスコ市における結核対策. *呼吸器疾患・結核 資料と展望* 1997; 22: 31-41.

UTILITY OF RFLP ANALYSIS FOR TUBERCULOSIS CASE MANAGEMENT IN OKINAWA PREFECTURE

Okinawa Prefectural Tuberculosis Surveillance Committee

Key words : RFLP analysis, tuberculosis surveillance, public health nurse, contact tracing, Okinawa Prefecture

Setting Routine contact actions for tuberculosis (TB) case management at Public Health Centers (PHCs) in Okinawa Prefecture, Japan.

Objective To examine the utility of RFLP analysis in routine contact actions for tuberculosis at PHCs and in the epidemiological surveillance of tuberculosis in Okinawa Prefecture, Japan.

Design An RFLP analysis was conducted for all isolates of TB bacilli cultured from newly registered TB patients in Okinawa Prefecture between April 1996 and September 1997. When an identical band pattern was seen in isolates from two or more patients, the staff of the PHCs discussed the possible epidemiological link based on information collected from the patients by public health nurses at interviews in routine patient service.

Results The main hospitals with TB beds, which diagnose most of the TB patients in the prefecture, and the bacteriological laboratories of the PHCs, submitted TB isolates to the Research Institute of Tuberculosis, Tokyo, for analysis. The prefecture and the PHCs conducted an additional epidemiological investigation based on the analysis results. All these activities were supervised by the Tuberculosis Surveillance Committee of the Prefecture. This organization has proven to work well, so that more than 75% of bacteriologically confirmed TB patients' strains were able to be analyzed during this study period. A total of 263 samples recovered from 229 TB patients were collected and analyzed. From these, seventeen clusters have been identified, varying in size from 2 to 10. Five clusters had members that appeared to be family or friends. One cluster appeared to have a common infectious source that had not clearly been detected before the RFLP analysis. However, there was also one large cluster with members that were difficult to connect to a common source of infection, suggesting the existence of an endemic strain causing isolated infections. In many cases, links suspected through the routine contact actions by public health nurses were further supported by the RFLP analysis results.

Conclusion RFLP analysis can be a useful tool for TB control activities of the community level, such as in Okinawa Prefecture. First, it gives clues to understanding the epidemiological situation of TB infection in a population. Second, it facilitates detection of common infectious sources that might otherwise remain undetected by routine contact actions. Third, it assists public health nurses' activities in routine epidemiological investigations of patients and their contacts in TB case management.