

## 都市部における来日外国人と地域住民間の結核感染動態に関する分子疫学研究

<sup>1</sup>村瀬 良朗    <sup>2</sup>大角 晃弘    <sup>3</sup>渡辺 ゆう    <sup>3</sup>神楽岡 澄  
<sup>3</sup>石原 恵子    <sup>3</sup>誉田 千晶    <sup>2</sup>内村 和弘    <sup>4</sup>前田 伸司  
<sup>1</sup>瀧井 猛将    <sup>5</sup>石川 信克

**要旨：**〔目的〕外国人人口の多い国内の都市部において、外国人と地域住民間の結核感染動態を明らかにし、都市部における効果的な結核対策策定のための基礎資料を提供する。〔方法〕2002年9月～2011年12月の期間に、東京都新宿区で新たに登録された培養陽性結核患者から分離された907株（外国人由来85株含む）を対象にIS6110-RFLP分析とスポリゴタイピングを実施し、これらの遺伝子型別と疫学情報に基づいて外国人と地域住民間の結核感染動態について検討した。菌株クラスターは、IS6110-RFLPバンド型が完全に一致する2人以上の患者から形成される集団とし、菌株クラスター形成率は、いずれかの菌株クラスターに所属する患者を母集団で除した割合とした。〔結果〕研究対象となった外国人85名は、結核罹患率の高い地域の出身者が主であった（韓国35名、中国17名、ミャンマー11名など）。外国人患者株の菌株クラスター形成率は、日本人のそれと比べて有意に低かった（16% vs. 51%,  $P < 0.001$ ）。外国人が初発となって日本人に感染が広がったことが推定されたのは2事例であった。また、外国人が来日後に、国内で感染を受けて発病したと推定されたのは12事例であった。ミャンマーおよび台湾出身者からは、日本での分離例が4.3%と少ないIndo-Oceanic型が、それぞれ64%（7/11）、80%（4/5）と高い割合で分離された。〔結論〕新宿区で発生した外国人結核患者の大半は、入国前の潜在性結核感染による再燃が原因であると考えられたが、中には来日後に国内で感染を受けて発病したと推定される事例（ $n=12$ ）も存在していた。外国人から地域住民への感染が疑われた事例は2事例であり、限定的であった。

**キーワード：**外国人結核、分子疫学、IS6110-RFLP分析、スポリゴタイピング、新宿区

### はじめに

結核低蔓延国となった多くの欧米諸国では、結核高蔓延国からの外国人が新登録結核患者の半数以上を占めるようになり、外国出身者を対象とした結核対策の強化が必要とされている<sup>1)</sup>。わが国では、新登録結核患者に占める外国生まれの人（不明の人を除いた外国生まれの人）の割合は未だ6.4%（2015年）であるが<sup>2)</sup>、今後、結核既感染率が高い高齢者人口が減少し、在留外国人数が増加することに伴って、外国生まれ結核患者の割合が増加する可能性が高い。現に、20歳代における外国生

れ結核患者の割合は増加傾向を示しており、2015年には50.1%が外国人となっている<sup>2)</sup>。また、外国人結核患者では薬剤耐性率が高いこと<sup>3)</sup>が報告されており、治療に難渋する多剤耐性結核の輸入が懸念される。

将来のわが国における外国人結核問題とその対策を考慮するのに参考となるのが、既に外国人結核患者の割合が高い都市部での現況である。地域結核分子疫学事業を12年間実施している東京都新宿区では、新登録結核患者中の外国人割合が10～15%前後で推移しており、全国平均（3～5%）と比べてきわめて高い<sup>2)</sup>。新宿区には日本語学校、外国人街、難民支援団体、外国人労働者の

<sup>1</sup>結核予防会結核研究所抗酸菌部、<sup>2</sup>同臨床・疫学部、<sup>3</sup>新宿区保健所、<sup>4</sup>北海道薬科大学生命科学分野、<sup>5</sup>結核予防会結核研究所

連絡先：村瀬良朗、公益財団法人結核予防会結核研究所抗酸菌部、〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

(E-mail: ymurase@jata.or.jp)

(Received 1 Dec. 2016/Accepted 16 Feb. 2017)

勤務先が多く、2011年12月時点での総人口は318,446人、うち外国人登録者は33,608人(10.6%)であり、都内で最も多い。さらに滞在資格のない外国人はこの2倍以上という推計もある<sup>4)5)</sup>。新宿区の人口10万対新結核患者登録者数は37.9(2011年)であり、全国平均と比べて約2倍高いが、その要因としてホームレスや外国人の患者数が多いことが指摘されている<sup>5)6)</sup>。

外国人結核が滞在先地域における結核の疫学に与える影響を評価するためには、外国人と地域住民間の結核菌感染伝播状況を明らかにする必要がある。IS6110-RFLP法は、約20年間にわたって結核菌型別分析法として用いられてきた方法であり、多数の研究で地域における結核菌感染の伝播推定に有用であることが示されている<sup>7)8)</sup>。わが国において、外国人結核の伝播状況に主眼をおいた研究は限られており、より詳細な研究が必要とされていた。今回われわれは、日本国内で外国人人口の多い都市部において、外国人と地域住民間の結核感染動態を明らかにし、都市部におけるより有効な結核対策策定のための基礎資料を提供することを目的として、新宿区登録結核患者から分離培養された結核菌株について分子疫学調査を行い、結核菌の感染伝播状況を解析したので報告する。

## 方 法

### 〔対象者と分離株の型別法〕

2002年9月～2011年12月の研究期間に、東京都新宿区で新たに登録された結核菌培養陽性患者は、日本人942名、外国人105名であった。うち、菌株の入手が可能でありIS6110-RFLP分析結果が得られたのは日本人822名(87%)、外国人85名(81%)であり、これらの合計907株を研究対象とした。結核菌臨床分離株は、保健所職員が医療機関等より回収し、結核予防会結核研究所へ搬入し、Insertion Sequence (IS:挿入配列) 6110の挿入部位と挿入数の多型に基づいた菌株型別法であるIS6110-RFLP分析法<sup>8)</sup>を実施した。また、ダイレクトリポート領域に存在する43種類のスペーサー配列の有無に基づいた菌株型別法であるスポリゴタイプ法<sup>9)</sup>を併せて実施した。各株のRFLP型の比較はBioNumerics ver.5.1 (Applied Maths, Belgium)を用いて行った。RFLP型が完全一致した菌株群を同一菌株クラスターと定義した。RFLPバンド数が5本以下の株については、二次型別法としてスポリゴタイプ法の結果(スポリゴタイプ)を考慮して菌株クラスターの判定を行った<sup>9)</sup>。菌株クラスター内で最も早く発生した患者を初発症例と見なし、その他を二次症例として感染経路を推定した(first case model)<sup>7)</sup>。また、外国人患者株の由来地域を推定する目的で、各株のスポリゴタイプから遺伝系統の推定を行い<sup>10)</sup>、

日本人患者株の遺伝系統分布状況と比較した。

### 〔疫学情報〕

保健所が日常的に実施する積極的疫学調査の一環として収集された患者疫学情報を匿名化後に解析に用いた。情報の収集は、医療機関からの診療情報の収集、および、保健師等による調査用紙を用いた面接時の聞き取り調査で行った。主な調査項目は、性別・年齢・職業・国籍・新宿区転入年月日(外国籍は入国年月日)・診断日・細菌学的検査結果・接触者健診で得られた患者同士の接触状況等である。

### 〔外国人患者の定義〕

日本国籍を有しない患者に加え、日本国籍を有する場合であっても保健所が行う患者支援上外国籍と見なすことが有用であると判断された場合(外国出生者など生活実態が外国籍と同様と判断された場合)は外国人患者と定義した。

### 〔統計解析〕

統計解析は統計解析プログラムEZRバージョン1.24を用いて行った<sup>11)</sup>。2群間の割合の比較には $\chi^2$ 検定を用いた。2群間の平均値の比較にはStudent's *t*検定を、中央値の比較にはMann-Whitney *U*検定を用いた。P<0.05を有意差ありとした。

### 〔倫理的側面〕

本研究は新宿区保健所が実施する積極的疫学調査の一環として収集された情報を用いて行われた。本研究計画は、(公財)結核予防会結核研究所倫理審査委員会の承認を受けた。

## 結 果

### 研究対象者の疫学的背景

研究対象となった外国人結核菌培養陽性患者(n=85)の臨床疫学的特徴を日本人結核菌培養陽性患者(n=822)と比較した(Table 1)。外国人患者出身国の内訳は、韓国(n=35)、中国(n=17)、ミャンマー(n=11)、台湾(n=5)、インドネシア(n=4)、ネパール(n=3)、北朝鮮(n=2)、その他8カ国(各n=1)であった。外国人患者の69%は、来日後5年未満に結核診断されていた(1年未満31%、1年以上2年未満11%、2年以上5年未満27%)。外国人結核患者は、日本人と比較して、平均年齢が低く(35.2±14.1 vs. 56.6±18.5, P<0.001)、男性の割合が低く(58% vs. 79%, P<0.001)、ホームレスの割合が低く(0% vs. 28%, P<0.001)、結核治療歴なしの割合が高かった(97% vs. 87%, P<0.001)。抗結核薬剤耐性結核(イソニアジド耐性、リファンピシン耐性、主要4薬剤いずれかの耐性、多剤耐性)の割合では、外国人結核患者と日本人結核患者間で有意な差は認められなかった。多剤耐性結核患者は日本人3例、外国人は含まれて

**Table 1** Characteristics of tuberculosis patients among foreign-nationals and Japanese in Shinjuku-city, Tokyo (2002–2011)

	Foreign-nationals [n (%)]	Japanese [n (%)]	Total †	P value
Total	85	822	907	
Age (mean ± S.D.)	35.2 ± 14.1	56.6 ± 18.5	907	< 0.001
Male	49 (58)	648 (79)	907	< 0.001
Homeless	0 (0)	232 (28)	907	< 0.001
Country of origin ‡			85	
South Korea	35 (41)	—		—
China	17 (20)	—		—
Myanmar	11 (13)	—		—
Taiwan	5 (5.9)	—		—
Indonesia	4 (4.7)	—		—
Nepal	3 (3.5)	—		—
North Korea	2 (2.4)	—		—
Other countries	8 (9.4)	—		—
Years after immigration ‡			83	
< 0.5	17 (20)	—		—
0.5–1	9 (11)	—		—
1–2	9 (11)	—		—
2–5	22 (27)	—		—
5 <	26 (31)	—		—
HIV positive	4 (5.2)	18 (2.5)	804	0.15
New cases	78 (97)	696 (87)	877	< 0.001
Extra pulmonary disease	8 (9.4)	49 (6.0)	907	0.24
Cavitary lesion	35 (42)	376 (46)	898	0.56
AFB smear testing				
Score = 0	35 (41)	292 (36)	906	0.39
Score = 1+	17 (20)	133 (16)		
Score = 2+	12 (14)	129 (16)		
Score = 3+	21 (25)	267 (32)		
Any INH resistant	4 (5)	44 (5.6)	870	1
Any RFP resistant	1 (1.3)	6 (0.8)	870	0.49
Any drug resistant	8 (10)	101 (13)	870	0.60
Multi-drug resistant	0 (0)	3 (0.4)	870	1
Beijing family genotype	52 (62)	610 (75)	900	0.01

† Total number of cases was 907 for all the variable except country of origin and years after immigration. Unknown data was excluded from the analysis.

‡ Total number of cases was 85. Two unknown data for years after immigration was excluded from the analysis.

S.D., Standard deviation; AFB, acid-fast bacilli; INH, isoniazid; RFP, rifampicin

いなかった。

#### 外国人と日本人結核患者のクラスター形成状況

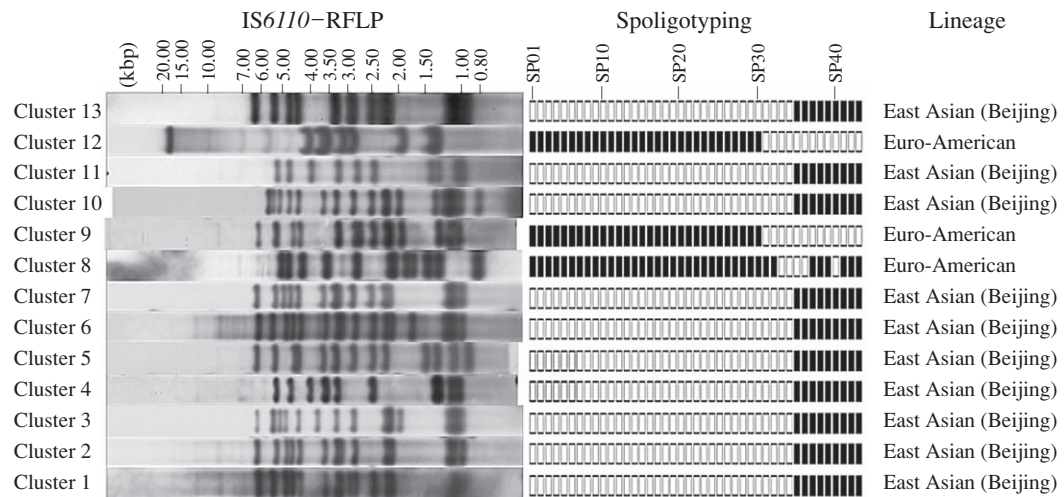
907名（外国人85名含む）由来の907株をIS6110-RFLPによる型別分析したところ、863株はRFLPバンドが6本以上であり44株はRFLPバンド5本以下であった。436株（48%）が合計96個のRFLP菌株クラスター（2株以上で同じRFLP型をもつ株の集まり）を形成した。各菌株クラスターを構成する菌株数の中央値は6株であり、最小クラスターと最大クラスターサイズは、それぞれ2株、21株であった。

外国人由来の85株のうち、いずれかのクラスターに所属したのは16%（14/85）であり、所属クラスター数の合計は13個であった（Fig. 1）。残り71株（84%）の外国人菌株は、地域住民とは異なるRFLP型を示してい

たことから、入国前に受けた潜在性結核感染による発病が疑われた。外国人菌株が菌株クラスターを形成する割合は、日本人菌株のそれと比べて有意に低く（16% vs. 51%,  $P < 0.001$ ）、新宿区内で発生している結核感染伝播への外国人菌株の関与が少ないことが示唆された。

外国人と日本人の両群において菌株クラスターに含まれる危険因子を調べた（Table 2）。前回の報告<sup>5)6)</sup>と同様に、日本人では、低年齢・男性・ホームレス・空洞形成あり・北京型結核菌株による感染の5つが菌株クラスターに含まれることの危険因子であった。一方外国人では、菌株クラスターに含まれることの危険因子は認められなかった。

#### 菌株クラスター形成に基づく外国人結核患者発生動態の解析



**Fig. 1** Genotypic profiles of the 13 mix clusters including strains from both foreign-nationals and Japanese tuberculosis patients.

Representative bacterial-genotypic-profiles from the 13 mix clusters including both foreign-nationals and Japanese tuberculosis patients were shown. Each cluster harbors unique RFLP banding pattern (left). Center panel indicates spoligotype patterns. Lineage classification based on spoligotype pattern using web-based program, "TB-insight"<sup>10)</sup>, was shown on the right. A typical spoligotype pattern for East Asian lineage (Beijing) can be seen on cluster 1-7, 10, 11 and 13.

**Table 2** Risk factors for genotype clustering by IS6110-RFLP analysis among foreign-nationals and Japanese in Shinjuku-city, Tokyo (2002-2011)

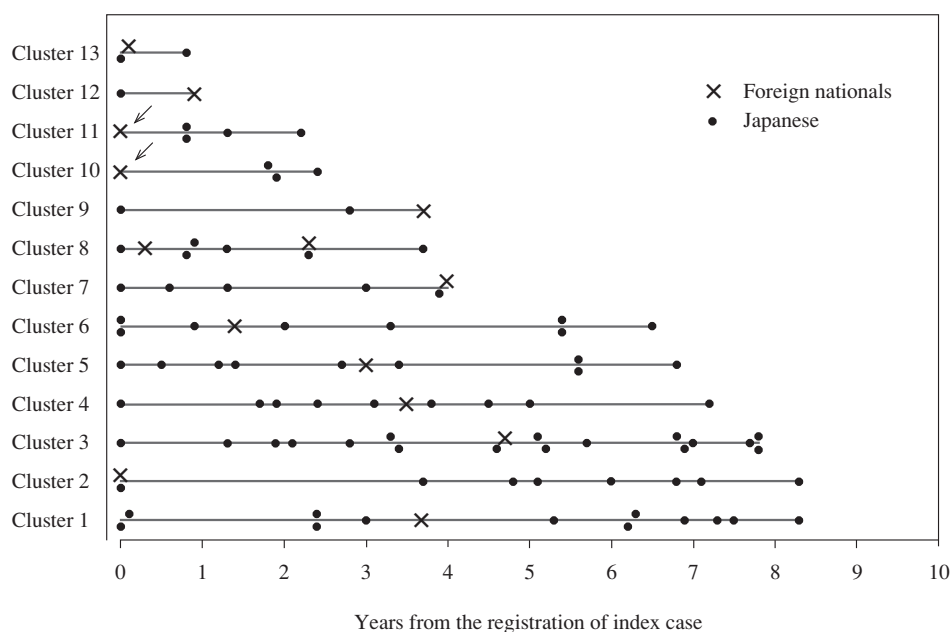
	Foreign-nationals				Japanese			
	Genotype clustering [n (%)]		Total <sup>†</sup>	P value	Genotype clustering [n (%)]		Total <sup>‡</sup>	P value
	Yes	No			Yes	No		
Total	14	71	85		421	401	822	
Age (mean ± S.D.)	32.5 ± 21.6	35.8 ± 12.3	85	0.43	52.9 ± 17.7	60.6 ± 18.6	822	< 0.001
Male	9 (64)	40 (56)	85	0.77	346 (82)	302 (75)	822	0.017
Homeless	0 (0)	0 (0)	85	1	152 (36)	80 (20)	822	< 0.001
HIV positive	0 (0)	4 (6.3)	77	1	9 (2.5)	9 (2.5)	727	1
New cases	13 (93)	65 (99)	80	0.32	354 (87)	342 (88)	797	0.92
Extra pulmonary disease	0 (0)	8 (11)	85	0.34	19 (4.5)	30 (7.5)	822	0.078
Cavitary lesion	5 (36)	30 (44)	83	0.77	207 (50)	169 (42)	815	0.025
AFB smear testing								
Score = 0	6 (43)	29 (41)	85	0.83	143 (34)	149 (37)	821	0.25
Score = 1+	2 (14)	15 (21)			65 (16)	68 (17)		
Score = 2+	3 (21)	9 (13)			62 (15)	67 (17)		
Score = 3+	3 (21)	18 (25)			150 (36)	117 (29)		
Any INH resistant	0 (0)	4 (6.0)	80	1	18 (4.4)	26 (6.8)	790	0.17
Any RFP resistant	0 (0)	1 (1.5)	80	1	2 (0.5)	4 (1.0)	790	0.44
Any drug resistant	2 (14)	6 (9.1)	80	0.62	48 (12)	53 (14)	790	0.46
Multi-drug resistant	0 (0)	0 (0)	80	1	2 (0.5)	1 (0.3)	790	1
Beijing family genotype	10 (71)	42 (60)	85	0.55	339 (81)	271 (69)	816	< 0.001
Years after immigration (median [IQR])	4.8 [0.7, 6.9]	2.7 [0.9, 7.7]		0.48	—	—	—	—

<sup>†</sup>Total number of cases was 85 for all the variable. Unknown data was excluded from the analysis.

<sup>‡</sup>Total number of cases was 822 for all the variable. Unknown data was excluded from the analysis.

S.D., Standard deviation; AFB, acid-fast bacilli; RFLP, Restriction Fragment Length Polymorphism; INH, isoniazid; RFP, rifampicin; IQR, interquartile range





**Fig. 2** Occurrence of foreign-nationals and Japanese tuberculosis patients among IS6110-RFLP clusters.

To understand tuberculosis transmission dynamics between foreign-nationals and Japanese TB patients, we analyzed the occurrence of TB patients among the 13 IS6110-RFLP clusters including both groups. We found 14 out of 85 foreign-nationals TB patients were included into the 13 clusters. Based on the first case model<sup>7)</sup>, two foreign-national TB patients indicated by arrow (Cluster 10 and 11) were considered as index cases, while 12 patients were considered as secondary cases. These suggest that there were two possible tuberculosis transmission cases from foreign-nationals to Japanese TB patients.

各クラスターにおける患者発生順序に基づいて外国人、地域住民間の感染動態を推定した (Fig. 2)。外国人が含まれるクラスターは13個あり、全て日本人との混在型であった。クラスター内で最初に登録された患者が感染源となって二次症例が発生したと仮定すると、外国人から地域住民への感染伝播が疑われたのは2事例のみ (Cluster 10と11) であった。初発となった外国人患者の詳細は以下のとおりであったが、地域住民との疫学的な接触は既存資料からは確認されなかった。

Cluster 11: 初発患者は40代女性で、16年前に韓国から入国し、2006年に結核診断されている [喀痰抗酸菌染色2+, 肺空洞形成あり, 有症状から診断までの期間1カ月未満]。東京都外より新宿区内の会社へ通勤していたが、本菌株クラスター内で二次症例となった4名 (住所不定者2名, 会社員1名, 接客業1名) とは明確な接触が見出されなかった。

Cluster 10: 初発患者は20代男性で、4年前に韓国から入国し、2007年に結核診断されている [喀痰抗酸菌染色2+, 肺空洞形成なし, 有症状から診断までの期間2~3カ月]。この初発患者は新宿区在住で、区外の大学に通学する大学生であったが、二次症例となった3名 (住所不定者, 接客業, 他大学学生, 各1名) とは明確な接触が確認されなかった。

11個のクラスター内では外国人患者 (12名) が二次

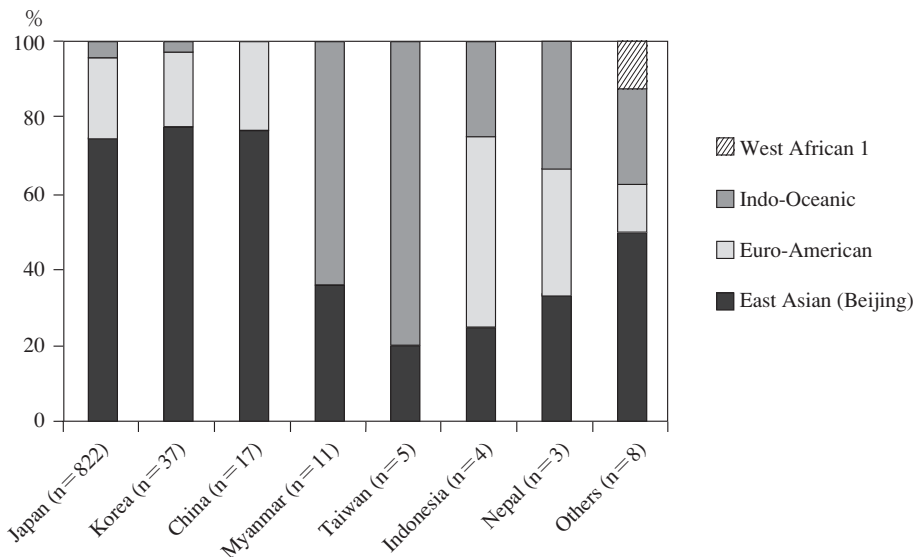
症例として発生していた。クラスターを形成した地域住民と外国人患者間の接触状況が確認された事例はなかったが、地域住民と同一のRFLP型菌株に感染していたことから来日後に感染を受けて発病したと推定された。

#### 外国人患者株のスポリゴタイピング分析

外国人患者株の系統地理学的特徴を明らかにするために、各株のスポリゴタイプを米国CDCの分類に従って6つの系統に分類し、その割合を国籍別に比較した (Fig. 3)。日本、韓国、中国では北京型が高度に蔓延していることが知られている<sup>12)13)</sup>。これらの地域出身患者では、本研究においても北京型が高い割合で分離されており、3カ国間での北京型割合の有意な差は認められなかった (それぞれ74%, 77%, 77%)。一方、ミャンマーと台湾出身者からは、日本人からの分離割合が4.3%と少ない Indo-Oceanic系統がそれぞれ64% (7/11), 80% (4/5) と、高い割合で分離されており、母国流行株による感染を反映していると考えられた。

#### 考 察

わが国で新登録される外国人結核患者の国籍は、中国・フィリピン・韓国・ベトナム・インドネシア等の結核罹患率が高い国が主である<sup>14)</sup>。外国人から日本人への結核感染伝播が懸念されているが、これまで国内における外国人結核菌株の伝播状況に主眼をおいた分子疫学研究



**Fig. 3** Country specific distribution of *M. tuberculosis* lineages among foreign-nationals in Shinjuku-city, Japan, from 2002 to 2011.

Country specific distribution of *M. tuberculosis* lineages among foreign-nationals and Japanese tuberculosis patients was determined by web-based program, “TB insight”, using spoligotype data<sup>10)</sup>. No significant difference of the lineage distribution was observed between Japan, South Korea and China; approximately 75% of tuberculosis strains among those three countries belonged to East Asian (Beijing) lineage. Contrary, among Taiwanese and Burmese patients, higher proportion of Indo-Oceanic lineage, which is autochthonous in these area, was found.

は限られていた。そこで本研究では、既に全体に占める外国人結核患者の割合が高い新宿区において、過去10年間における外国人と地域住民間の結核感染動態を分析した。

結核菌のRFLP型は、最近の感染を区別できる程度の多様性があり、欧米諸国では外国人結核の感染時期が移住前あるいは移住後であったのかを推定するためにも用いられてきた<sup>15)16)</sup>。今回の研究において外国人株の大多数(84%)が日本人株とは異なるRFLP型を示していたのは、外国人結核患者が入国前に既に感染し、来日後に潜在性結核感染から発病した患者が多いことを示唆している。また、ミャンマーや台湾などの外国人患者からは、母国に特徴的に分布する遺伝系統の結核菌が検出されており、母国で感染した株による発病であったことを反映していると考えられた。

外国人が感染源となって地域住民へ輸入結核菌が感染伝播したことが疑われた事例が2事例と限定的であった原因として主に2点の可能性が考えられる。第一は、外国人患者と地域住民との接触状況が希薄であったという可能性である。多くの外国人には、語学の問題、生活習慣や文化の違い、地域住民との交友関係が限定的等の傾向があると考えられ、特に来日間もない外国人で、その傾向が顕著であると考えられる。本研究では、外国人患者の69%が、来日後5年以内に発病しており、こうした外国人患者では特に地域住民への感染曝露の機会が少な

かったと考えられる。第二は、外国人結核対策が効果的に行われていたという可能性である。新宿区では外国人結核患者が多いことから外国人結核対策が重点的に実施されてきた<sup>4)</sup>。そのため外国人患者は語学学校における結核検診や職場検診などを通じて、発病早期に結核の診断と治療がなされたために地域住民への感染機会が抑制された可能性がある。

クラスター解析の結果から、12名(14%)の外国人は、来日後に感染を受けて発病したと推定された。来日後の数期間は、住環境変化のストレスなどによって潜在性結核感染からの発病リスクが高まるが、滞在期間が長くなるに従ってそのリスクは減少し、一方で地域社会への適応が進むことにより地域住民からの感染機会が増大する可能性がある<sup>15)17)</sup>。結核高蔓延国出身者が結核を発病した場合は、まず母国での感染による潜在性結核感染からの発病が疑われるが、本研究結果は、来日後に国内で感染して発病する者が一定の割合で存在していた可能性を示唆している。このため、地域住民同様に、外国人住民に対しても適切な結核感染の予防対策が必要である。

外国人結核の割合が高い欧米諸国では、外国人から自国民への結核感染が懸念されており、外国人結核を対象とした分子疫学研究が積極的になされてきた。こうした研究を包括的に分析した2つのメタ分析研究<sup>16)18)</sup>では、外国人結核患者株の大半は特異的なRFLP型を示し、菌株クラスター形成率が低いこと、外国人から自国民への

結核感染は限定的であったことを報告している。本研究でも外国人から地域住民への結核感染伝播が疑われたのは限定的（2事例のみ）であり、こうした先行研究と一致する。本研究結果は、新宿区に特異的な現象ではなく、結核が低蔓延化した諸外国と同様の状況を反映していると考えられた。また神戸市の研究においても、外国人患者株の菌株クラスター形成率が低かったことが報告されている<sup>19)</sup>。

外国人から地域住民への結核感染リスクが低いので対策の必要性が低いとは解釈できない。Borgdorffらは、若者など年齢層の違いによって外国人移民から感染を受けるリスクが高い層が存在することを報告している<sup>7)</sup>。また、移住先地域の外国人コミュニティ内で結核の感染拡大が発生していることが報告されている<sup>20)</sup>。実際に新宿区でも、語学学校において若年外国人による結核集団発生事例が起きている<sup>21)</sup>。こうした事例に対応するため、就学時や就職時など、入国後、早期に健診を行うことが重要である。また、外国人の日本国内での滞在期間が長くなるに従って地域社会への適応が進み、地域住民との感染機会が増加しうることを考慮すれば、外国人結核対策を継続的に実施していくことは地域住民にとっても利益が大きいと考えられる。

結核菌にはアフリカ大陸やインド洋沿岸、東アジア地域など各地域に特徴的に分布する遺伝系統が存在することが分かっている<sup>22)</sup>。今回の研究では、スポリゴタイプに基づく系統解析<sup>10)</sup>を行い、外国人分離株の遺伝系統を同定した。その結果、ミャンマーや台湾出身者からは、母国で特徴的に流行している Indo-Oceanic 系統が高い割合で検出された。このように結核菌の遺伝系統を同定することにより、感染を受けた地域の推定がある程度可能である。また、遺伝系統をさらに詳細に同定することができる RD (Region of Difference) や SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) などの分子マーカーを分析することにより、スポリゴタイプ分析よりも詳細な系統地理学的な解析を実施することが可能である。輸入結核事例への活用が期待される。

近年、入国時検診の必要性について議論がなされている<sup>23)</sup>。本研究では31%の外国人患者が入国から1年以内に結核診断されており、こうした症例では胸部エックス線等による入国時検診が有用であった可能性がある。一方、入国後5年以上経過してから結核診断される事例も31%あり、入国直後だけの対策では不十分である。接触者健診や定期健診を実施し、結核を早期発見することが重要である。また、言語や医療に対する考え方に違いがみられることから、丁寧な説明や個別性を重視したきめ細かな対応が求められる。このように外国人結核対策には、入国時だけでなく継続的な取り組みも必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究では外国人から地域住民への感染伝播を評価するために、クラスター内で最初に発生した患者を感染源とする first case model を用いた。しかしながら、本研究の対象地域は大都市の一部地域に限られており、感染事例が広域で発生した場合は発病者が研究対象に含まれない可能性がある。また、日本人と比べて外国人では菌株の入手率が低かった (87% vs. 81%,  $P=0.099$ )。さらに、不法滞在等の問題により患者登録されず研究対象から外れた外国人患者の存在が想定される。これらの理由から、本研究では外国人と地域住民間での感染伝播を過小評価している可能性がある。また、研究計画では輸入多剤耐性結核の発生動態の解明を目指していたが、外国人多剤耐性結核症例が研究対象に含まれていなかったために解析できなかった。

近年、RFLP法と比べて迅速で型別情報の共有に適した Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 法が都道府県衛生研究所等に導入されてきている<sup>24)</sup>。本法の普及により、広域の自治体間や国外の研究機関と型別情報の共有化が可能になるため、わが国における外国人結核や輸入薬剤耐性結核の感染動態に関する研究がさらに進展すると期待される。また、結核菌全ゲノム配列比較法を分子疫学調査に応用することの有用性が積極的に評価されつつあり、この分野における研究応用も期待される<sup>25)</sup>。

## ま と め

本研究では、これまで報告の限られていた外国人結核の地域内感染動態を分子疫学的手法で解析した。研究対象地域における外国人結核の大半は母国での潜在性結核感染からの発病によるものであり、外国人から日本人への感染が限られていることが明らかになった。現段階では日本人の結核疫学像に与える外国人結核の影響は限定的だと考えられる。しかしながら、結核既感染人口が減少していく一方で、地域社会に参加する外国人の増加が見込まれることを考慮すれば、外国人結核への対応は、今後のわが国における結核対策の中心の一つになっていくと考えられ、継続的にその発生動態を調査していく必要がある。

## 謝 辞

本研究に協力して頂いた辰巳由里子氏および新宿区保健所保健師の方々、医療機関関係者の皆様に深謝いたします。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」(主任研究者 石川信克, 分担研究者 大角晃弘) により行われました。

著者の COI (conflict of interest) 開示: 本論文発表内



容に関して特になし。

## 文 献

- 1) 星野齊之, 大森正子, 岡田全司: 就業状況別の在留外国人結核の推移とその背景. 結核. 2010; 85: 697-702.
- 2) 結核予防会編: 「結核の統計2015」. 2016.
- 3) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報2011 (3) 患者発見・診断時病状. 結核. 2013; 88: 639-645.
- 4) 神楽岡澄, 大森正子, 高尾良子, 他.: 新宿区保健所における結核対策—DOTS事業の推進と成果. 結核. 2008; 83: 611-620.
- 5) 長嶺路子, 大森正子, 永井 恵, 他.: 新宿区内の全結核患者に対するIS6110-RFLP分析の実施と評価—接触者健診への応用の可能性について. 結核. 2008; 83: 379-386.
- 6) Ohkado A, Nagamine M, Murase Y, et al.: Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area in Japan, 2002-2006. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12: 548-554.
- 7) Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, de Haas PE, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* depending on the age and sex of source cases. Am J Epidemiol. 2001; 154: 934-943.
- 8) van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, et al.: Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J Clin Microbiol. 1993; 31: 406-409.
- 9) Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, et al.: Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. J Clin Microbiol. 1997; 35: 907-914.
- 10) Shabbeer A, Cowan LS, Ozcaglar C, et al.: TB-Lineage: an online tool for classification and analysis of strains of *Mycobacterium tuberculosis* complex. Infect Genet Evol. 2012; 12: 789-797.
- 11) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 452-458.
- 12) Kang HY, Wada T, Iwamoto T, et al.: Phylogeographical particularity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in South Korea based on international comparison with surrounding countries. J Med Microbiol. 2010; 59: 1191-1197.
- 13) Pang Y, Zhou Y, Zhao B, et al.: Spoligotyping and drug resistance analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains from national survey in China. PLoS One. 2012; 7: e32976.
- 14) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報2011 (1) 結核発生動向速報・外国人結核. 結核. 2013; 88: 571-576.
- 15) Murray MB: Molecular epidemiology and the dynamics of tuberculosis transmission among foreign-born people. CMAJ. 2002; 167: 355-356.
- 16) Sandgren A, Schepisi MS, Sotgiu G, et al.: Tuberculosis transmission between foreign and native-born in EU/EEA: a systematic review. Eur Respir J. 2014; 43: 1159-1171.
- 17) Ellis BA, Crawford JT, Braden CR, et al.: Molecular epidemiology of tuberculosis in a sentinel surveillance population. Emerg Infect Dis. 2002; 8: 1197-1209.
- 18) Fok A, Numata Y, Schulzer M, et al.: Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12: 480-492.
- 19) 藤山理世: 転換期の結核対策—医療と予防, 外国人結核患者の動向と結核医療の課題. 公衆衛生. 2013; 77: 292-296.
- 20) Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al.: Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103: 2869-2873.
- 21) 森田真央, 神楽岡澄: 日本語学校における集団感染事例への対応と教訓. 保健師・看護師の結核展望. 2015; 106: 7-15.
- 22) Gagneux S, Small PM: Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. Lancet Infect Dis. 2007; 7: 328-337.
- 23) 豊田恵美子, 伊藤邦彦: 外国人結核対策への取り組み—結核低蔓延国における外国人に対する健診実施状況. 結核. 2011; 86: 685-695.
- 24) 前田伸司, 村瀬良朗, 御手洗聡, 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—JATA (12)-VNTR分析法の実際. 結核. 2008; 83: 673-678.
- 25) Nikolayevskyy V, Kranzer K, Niemann S, et al.: Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of recent transmission and tracing outbreaks: A systematic review. Tuberculosis (Edinb). 2016; 98: 77-85.



## Original Article

TRANSMISSION DYNAMICS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*  
BETWEEN FOREIGN-NATIONALS AND JAPANESE TUBERCULOSIS PATIENTS  
LIVING IN SHINJUKU-CITY, TOKYO, JAPAN

<sup>1</sup>Yoshiro MURASE, <sup>2</sup>Akihiro OHKADO, <sup>3</sup>Yuu WATANABE, <sup>3</sup>Sumi KAGURAOKA,  
<sup>3</sup>Keiko ISHIHARA, <sup>3</sup>Chiaki HOMAREDA, <sup>2</sup>Kazuhiro UCHIMURA, <sup>4</sup>Shinji MAEDA,  
<sup>1</sup>Takemasa TAKII, and <sup>5</sup>Nobukatsu ISHIKAWA

**Abstract** [Setting] Shinjuku-city, Tokyo, Japan, where the proportion of foreign-nationals among total tuberculosis patients is relatively high.

[Objective] To evaluate transmission dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* between foreign-nationals and Japanese tuberculosis patients living in Shinjuku-city, Tokyo, for improvement of tuberculosis control in metropolitan cities in Japan.

[Subject] A total of 907 *M.tuberculosis* strains including 85 from foreign-nationals and 822 from Japanese patients from 2002 to 2011.

[Methods] IS6110-RFLP and spoligotyping were applied for *M.tuberculosis* strains. Genotypic data as well as epidemiological data obtained from routine epidemiological survey performed by public health center were used for estimation of tuberculosis transmission.

[Results] Most of the foreign-national tuberculosis patients originally come from high TB prevalence countries including South Korea (n=35), China (n=17), Myanmar (n=11). We found significant lower clustering rate among foreign-nationals than Japanese (16% vs. 51%,  $P < 0.001$ ). 71 strains of foreign-nationals were genotyped as unique, which implied development of TB from latent TB infection (LTBI) acquired at their countries. The remaining 14 strains belonged to 13 mix clusters including both foreign-nationals and Japanese. Based

on clustering analysis, 2 patients were considered as index cases of the mix clusters, while 12 patients were considered as secondary cases of the mix clusters.

[Conclusion] Most of the foreign-national tuberculosis patients (71/85) were considered to develop disease due to reactivation of LTBI which they got infection before immigration to Japan, while the remaining patients (14/85) developed disease possibly due to recent infection after immigration to Japan. *M.tuberculosis* transmission from foreign-nationals to Japanese people is limited.

**Key words:** TB among foreign nationals, Molecular epidemiology, IS6110-RFLP, Spoligotyping, Shinjuku-city

<sup>1</sup>Departments of Mycobacterium Reference and Research, and <sup>2</sup>Epidemiology and Clinical Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), <sup>3</sup>Shinjuku Public Health Center, <sup>4</sup>School of Pharmacy, Hokkaido Pharmaceutical University, <sup>5</sup>Research Institute of Tuberculosis, JATA

Correspondence to: Yoshiro Murase, Department of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: ymurase@jata.or.jp)

