

第3章 調査研究・報告

第3節 資 料

奈良県における結核菌の分子疫学調査（2024 年）

佐伯美由紀・大西航平・足立有彩・井ノ上美紅・築山結衣・倉井悠貴・田邊純子

Molecular Epidemiological Research of *Mycobacterium tuberculosis* in Nara Prefecture (2024)

Miyuki SAEKI · Kohei ONISHI · Arisa ADACHI · Miku INOUE · Yui TSUKIYAMA ·
Yuki KURAI and Sumiko TANABE

緒 言

結核は、国内患者数および罹患率（人口 10 万人に対する新登録結核患者数）が減少傾向にあるものの、2023 年の新登録結核患者数は 10,096 人報告されており、我が国的主要な感染症である（厚生労働省：2023 年結核登録者情報調査年報集計結果，https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/000175095_00011.html）。奈良県における 2023 年の新登録結核患者数は 140 人で前年（122 人）より增加了。罹患率（人口 10 万対）は 10.8 で、前年値（9.3）から增加了し、全国値（8.1）より高い値となった。

平成 28 年に「結核に関する特定感染症予防指針」が改正され、菌が分離された全患者の結核菌株を確保し、その検査結果を積極的疫学調査等に活用するよう努めることと明記され、地方衛生研究所では遺伝子型別手法である Variable numbers of tandem repeats

(VNTR) 型別による解析が進められている。奈良県と奈良市は 2013 年度から結核菌分子疫学調査事業として県内患者由来の結核菌株を収集し、当センターにおいて VNTR 型別を実施している。

今回、2024 年に当センターへ搬入された結核菌について、VNTR 型別を実施した結果をまとめたので報告する。

材料と方法

1. 材料

医療機関等で結核菌と同定され、2024 年 1 月から 2024 年 12 月までに当センターへ搬入された 53 株を用いて試験を実施した。患者情報は届出内容および保健所調査情報に基づいた。

2. 方法

1) VNTR 型別

結核菌からの DNA 抽出方法は既報¹⁾のとおり行った。VNTR 型別は、国内標準法として提唱されている Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA) (12)-VNTR 法²⁾を実施した。PCR 条件は既報¹⁾のとおり

とし、得られた PCR 産物は、アガロースゲルによる電気泳動を実施し、測定値から各領域の反復数を算出した。全 12 領域の反復数が完全に一致した菌株群は、同一クラスターと判定した。

2) 遺伝系統の推定

Seto らの方法³⁾に従い、VNTR 型別結果のパターンから遺伝系統を推定する MAP (maximum a posteriori) estimation を利用した。

結 果

1. 検体

結核菌 53 株について、患者年齢階級別および性別菌株数を図 1 に示す。年齢階級別で見ると、70 歳以上が 43 株（81.1%）あり、8 割以上が高齢者由来であった。性別で見ると男性が 29 株、女性が 24 株であった。

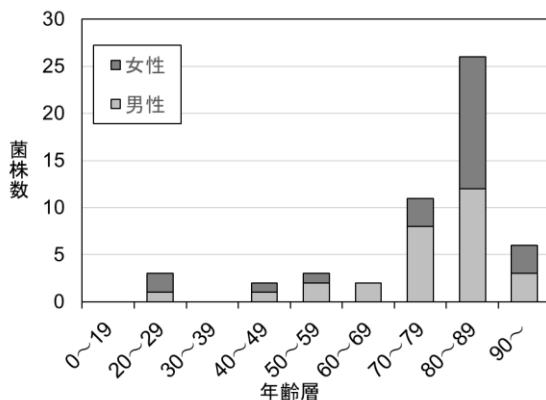


図 1 患者年齢階級別および性別菌株数

2. VNTR 型別

VNTR 型別の結果、型別不能であった 1 株を除く 52 株は 50 パターンの JATA(12)-VNTR 型に分かれ、うち 4 株が 2 クラスターを形成した（表 1）。クラスター No.1 に含まれる 2 株については、疫学情報から患者間の関連性は確認されなかった。一方、クラスター No.2 の 2 株は同居家族由来であり、疫学的関連性が

表 1 JATA(12)-VNTR 型におけるクラスター形成

No	菌株番号	JATA(12)-VNTR												疫学情報	奈良県クラスターID
		J01	J02	J03	J04	J05	J06	J07	J08	J09	J10	J11	J12		
1	tb24003, tb24021	6	3	7	3	4	3	7	4	5	7	8	3		12TB24003
2	tb24019, tb24022	2	3	2	3	2	4	5	2	2	6	7	3	同居家族	12TB24019

認められた。

3. 遺伝系統の推定

JATA(12)-VNTR 型が得られた 52 株について遺伝系統を推定した結果、北京祖先型 25 株 (48.1%)、北京新興型 10 株 (19.2%)、非北京型 17 株 (32.7%) であると推定された（表 2）。さらに、北京型株における祖先型と新興型の割合を年齢層別で見ると、70 歳以上では祖先型が 30 株中 25 株 (83.3%) と多かったのに対し、69 歳以下では新興型が 5 株中 5 株 (100.0%) となり、新興型の割合が高い傾向が見られた（図 2）。

表 2 遺伝系統の推定

遺伝系統	菌株数	年齢層別菌株数	
		0-69	70-
北京祖先型	25	0	25
北京新興型	10	5	5
非北京型	17	5	12
計	52	10	42

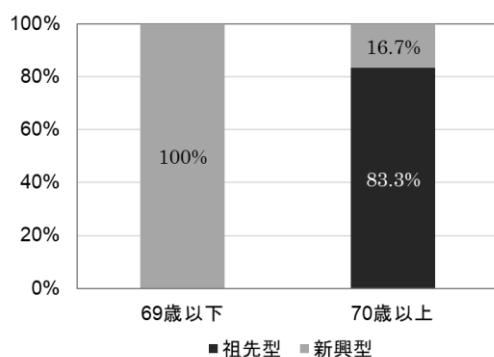


図 2 北京型株における祖先型と新興型の割合(年齢層別)

考 察

2024 年に奈良県内で収集された結核菌株のうち JATA(12)-VNTR 型が全て一致した菌株群は 2 クラスターあった。そのうち 1 つは同居家族の患者由来であり、明確な疫学的関連が確認された。一方で、もう 1 つのクラスターについては、現時点では患者間に明確な

接触歴や関連性は確認されていない。JATA(12)-VNTR 法は、疫学的関連性の低い菌株を含むサーベイランス分析において、分離できず同一型になる菌株が多く見出されている。そのため、今回のように接触歴が不明な患者間でクラスターが形成された場合については、解析領域を追加した 24 領域を対象とする分析法 (24Beijing-VNTR) を用いた解析を実施し、菌株間の異同判定の精度向上を図っていきたい。

分離された菌株の 8 割以上は 70 歳以上の高齢者由来のものであり、これらの多くは過去の感染が高齢期に再燃して発症した事例であると推察される。一方、遺伝系統解析の結果、69 歳以下の患者由来の北京型株は、全例が感染伝播性、発病性が高いとされる北京新興型⁴⁾に分類された。今後は、北京新興型株の分離割合の増加や高齢者層への広がり等について、その動向を注視する必要があると考えている。

今後も科学的根拠となる分子疫学解析情報を提供するため、県内の結核菌 VNTR 型別データベースを充実させ、奈良県の結核対策に寄与していきたい。

謝 辞

本報は、奈良県ならびに奈良市結核菌分子疫学調査事業で得られたデータを解析してまとめたものであり、関係機関の皆様に深謝いたします。

文 献

- 辻本真弓、田邊純子、橋田みさを、他：奈良県保健研究センタ一年報、51, 65-66 (2016)
- 前田伸司、村瀬良朗、御手洗聰、他：結核、83, 673-678 (2008)
- Seto J, Wada T, Iwamoto T, et al.: *Infect. Genet. Evol.*, 35, 82-88 (2015)
- Hanekom M, van der Spuy GD, Streicher E, et al.: *J Clin Microbiol*, 45, 1483-1490 (2007)

奈良県における腸管出血性大腸菌検出状況（2024年）

佐伯美由紀・大西航平・足立有彩・井ノ上美紅・築山結衣・倉井悠貴・田邊純子

Prevalence of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Detected in Nara Prefecture (2024)

Miyuki SAEKI・Kohei ONISHI・Arisa ADACHI・Miku INOUE・Yui TSUKIYAMA・
Yuki KURAI and Sumiko TANABE

緒 言

腸管出血性大腸菌 (*enterohemorrhagic Escherichia coli*: EHEC) 感染症は、感染症法で三類感染症に指定され、診断した医師の全数届出が義務付けられている。感染者から分離された菌株は、保健所等の協力で当センターに搬入され、性状、血清型及び毒素型等の確認後、厚生労働省通知に基づき国立感染症研究所(以下、感染研)へ送付する。感染研では全国からの菌株について分子疫学解析を実施し、全国的状況を把握すると共に、結果を地方衛生研究所へ還元する。当センターではその結果を保健所等へ報告している。

本報では、2024年1月から2024年12月の間に奈良県で届出されたEHEC感染症患者由来株について、患者情報や細菌検査の結果等をまとめたので報告する。

方 法

1. 材料

2024年1月から2024年12月の間に奈良県で報告されたEHEC感染者は20例あり、内1例は当センターの接触者検便で菌を検出した。保健所等から菌株が搬入された18株と合わせてEHEC 19株を対象に検査を実施した。患者情報は、保健所の調査結果に基づいた。

2. 血清型別及び志賀毒素 (Stx) 型別

血清型別は、病原大腸菌免疫血清「生研」(デンカ)を使用した。また、市販製品で同定できなかった菌株の血清型別については、感染研に依頼した。

Stx型別は、Cebulaら¹⁾のプライマーによるPCRで遺伝子を確認し、またScheutzら²⁾のプライマーによるPCRで`stx`サブタイプ遺伝子(`stx1a`, `stx1c`, `stx1d`, `stx2a`, `stx2b`, `stx2c`, `stx2d`, `stx2e`, `stx2f`及び`stx2g`)の保有状況を調査した。

3. 薬剤感受性試験

CLSI法に準拠し、ディスク拡散法による薬剤感受性試験を実施した。供試薬剤は、アンピシリン(ABPC), セフォタキシム(CTX), セフポドキシム(CPDX),

ゲンタマイシン(GM), カナマイシン(KM), ストレプトマイシン(SM), テトラサイクリン(TC), シプロフロキサシン(CPFX), ナリジクス酸(NA), ST合剤(ST), クロラムフェニコール(CP)及びホスホマイシン(FOM)の12薬剤とした。CPDXを除く11薬剤については、センシ・ディスク(BD)を用い、CPDXはKBディスク(栄研化学)を用いた。

4. 分子疫学解析

O157株については、感染研に反復配列多型解析(MLVA)法による解析を依頼し、結果の情報提供を受けた。他の株については、感染研にPFGE法による解析を依頼した。

結 果

1. 腸管出血性大腸菌の検出状況

月別では、10月の7株(35.0%)が最も多く、8~10月に16株(80.0%)と夏期~秋期に多かった(図1)。年齢は1歳から80歳までと幅広く、性別で見ると男性7人、女性13人であった(図2)。

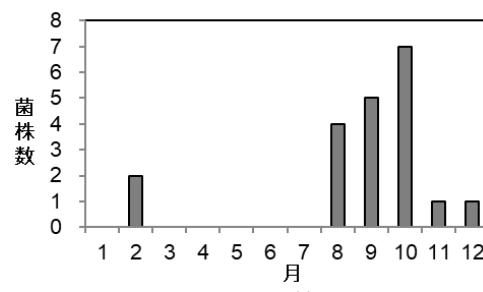


図1 月別検出状況

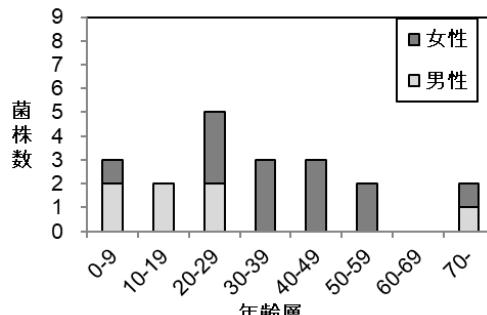


図2 年齢別・性別検出状況

2. 臨床症状

検査対象とした EHEC 19 株における感染者の臨床症状を見ると、O157 感染者 17 例中 14 例が有症で、下痢（12 例）、腹痛（11 例）、血便（9 例）が多く、他は発熱（6 例）、嘔吐（2 例）であった。O146 感染者 1 例と O182 感染者 1 例は無症状病原体保有者であった。溶血性尿毒症症候群（HUS）発症例はなかった（表 1）。

表 1 臨床症状

血清型	菌株数	臨床症状*					
		無症状	腹痛	下痢	血便	発熱	嘔吐
O157:H7	17	3	11	12	9	6	2
O146:Hg21	1	1	0	0	0	0	0
O182:Hg25	1	1	0	0	0	0	0
合計	19	5	11	12	9	6	2

* 2つ以上の臨床症状が報告された例を含む

3. 血清型・毒素型

O 血清群は 3 種類あり、O157 が 17 株（89.5%）と最も多く、全て O157:H7 であった。他に O146:Hg21 及び O182:Hg25 が各 1 株あった。

毒素型は、O157 は Stx1&2 が 11 株、Stx2 単独が 6 株であった。O146 は Stx1&2、O182 は Stx1 単独であった。stx サブタイプ遺伝子は、O157 は 10 株が stx1a+2a、4 株が stx2a+2c であった。他に stx1a+2c、stx2a、stx2c が各 1 株であった。また、O146 は stx1c+2b を保有、O182 は stx1a を保有していた。stx1d、stx2d、stx2e、stx2f 及び stx2g は検出されなかった（表 2）。

4. 薬剤感受性試験

1 剤以上に耐性の菌株は 4 株あり、5 剤耐性が O157 に 1 株、4 剤耐性が O157 に 3 株見られた。O146、O182 の菌株は 12 薬剤に感受性を示した（表 3）。

5. 分子疫学解析

MLVA 法の結果、O157 の 17 株は 13 種類の MLVA type に分類された。2 株以上で一致した MLVA type は 2 種類あり、これらはいずれも同居家族など疫学的に関連性のある菌株であった。

考 察

表 3 薬剤感受性試験

O血清群	耐性	耐性薬剤名	菌株数
O157	5剤	ABPC, SM, TC, ST, CP	1
	4剤	SM, TC, ST, CP	3
	なし	—	13
O146	なし	—	1
O182	なし	—	1

全国における 2024 年 1 月から 12 月までの EHEC 感染症報告数は 3,748 例あった³⁾。奈良県では同期間に 20 例の報告があり、前年の 30 例より減少した。

保健所の患者調査情報によると、有症者 14 名のうち 4 名が発症前 1 週間程度の間に焼肉等の肉料理を喫食しており、中には韓国渡航中にユッケを喫食した事例も含まれていた。韓国は国外における EHEC 感染地域として最多であることが報告されている⁴⁾。今後も海外渡航時における感染リスクを避けるため、渡航先での生肉の喫食を避けるよう啓発していくことが重要と考える。

また、2 株以上で MLVA type が一致した 2 種類 6 株はいずれも同居家族におけるクラスターであり、家庭内での二次感染事例と考えられた。EHEC は接触感染による感染拡大が起きやすいため、家庭内感染の予防措置も重要である。今後も EHEC 感染症事例における分離株について、各種試験の実施やデータ蓄積を継続して、科学的側面から県内感染症の予防と拡大防止に寄与していきたいと考えている。

菌株収集にご協力を頂いた医療機関等と保健所関係者の皆様、そして分子疫学解析の結果を還元して頂いた国立感染症研究所の皆様に深くお礼申し上げます。

文 献

- Cebula TA, Payne WL, Feng P, et al. : *J. Clin. Microbiol.*, 33, 248-250 (1995)
- Scheutz F, Teel LD, Beutin L, et al. : *J. Clin. Microbiol.*, 50, 2951-2963 (2012)
- 国立感染症研究所：病原微生物検出情報, 46, 89-93 (2025)
- 村井達哉、森秀哉、田才愛子、他：病原微生物検出情報, 46, 104-106 (2025)

表 2 血清型と毒素型

血清型	Stx型	菌株数	stx サブタイプ						
			1a	1a + 2a	1a + 2c	1c + 2b	2a	2c	2a + 2c
O157:H7	Stx2	6					1	1	4
O157:H7	Stx1&2	11		10	1				
O146:Hg21	Stx1&2	1					1		
O182:Hg25	Stx1	1	1						
合計		19	1	10	1	1	1	1	4

奈良県における SFTS ウィルスの初検出について

平井志宜・山本紗也・松浦侑輝・中野守・松井恵梨子・山崎聖子

First Detection of SFTS virus in Nara Prefecture

Yukinori HIRAI・Saya YAMAMOTO・Yuki MATSUURA・Mamoru NAKANO・Eriko MATSUI and Seiko YAMAZAKI

緒 言

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は、主に SFTS ウィルス(SFTSV)を保有しているマダニに刺されることにより感染するダニ媒介感染症である。国内では 2013 年 1 月に海外渡航歴のない SFTS 症例が初めて報告され、同年 3 月 4 日には「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(以下、感染症法)」に基づく全数報告の 4 類感染症に指定された。以降、2025 年 4 月 30 日時点で 1,071 件の報告が確認されている(<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/article/sfts/020/20250523144135.html>)。

原因ウイルスである SFTSV はブニヤウイルス科フレボウイルス属の 1 本鎖 RNA ウィルスであり、S 鎖、M 鎖、L 鎖の 3 分節から構成されている。SFTSV の遺伝子型は、Chinese クレード(C) と Japanese クレード(J) の 2 つに分類され、中国型の C1~C5 及び日本型の J1~J3 が報告されている¹⁾。

SFTSV に感染すると 6 日～14 日間の潜伏期を経て、発熱、倦怠感、頭痛等の症状で発症する。その他リンパ節腫脹、消化器症状(食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛)がみられ、様々な合併症を引き起こすこともある。軽症であれば自然治癒する疾患であり、治療は対症療法のみであったが、2024 年 5 月 24 日にファビピラビルの SFTS に対する効能追加が了承され、同年 6 月 24 日に適応追加する承認が取得された²⁾。

我が国における SFTS 患者は、マダニの活動が活発になる 5 月から 10 月頃にかけて多く発生しており、これらは西日本を中心に東日本にも拡がりつつある²⁾。

日本で初めて SFTSV を検出した 2013 年以降、本県においても年間を通して何らかのダニ媒介感染症の検査依頼があり、検査を実施してきた。SFTSV に関しては、2013 年以降 18 件、最も多い 2015 年は 6 件の検査を実施した。しかし、これまで SFTSV が検出された例はなかったが、近隣府県では感染例が確認されていることから、県内でも SFTSV が侵淫してい

る可能性は高いと推定されていた。今回、2024 年 6 月に奈良県で SFTS 疑いの届出があった患者から初めて SFTSV が検出されたため、その概要について報告する。

対象と方法

1. 検査対象

患者は 86 歳女性、右乳がん術後、慢性腎臓病、高尿酸血症、発作性心房細動等の既往歴があった。

2024 年 6 月 7 日に下痢及び意識障害で救急搬送され入院。血小板減少、白血球減少、AST 上昇、けいれん及び脳症がみられた。刺し口は見当たらず、脚部に穴のような痴皮が認められており、6 月 11 日に管轄保健所から行政検査依頼があった。

6 月 10 日に採取された血清、尿及び 6 月 11 日に採取された咽頭ぬぐい液の計 3 検体について検査を実施した。

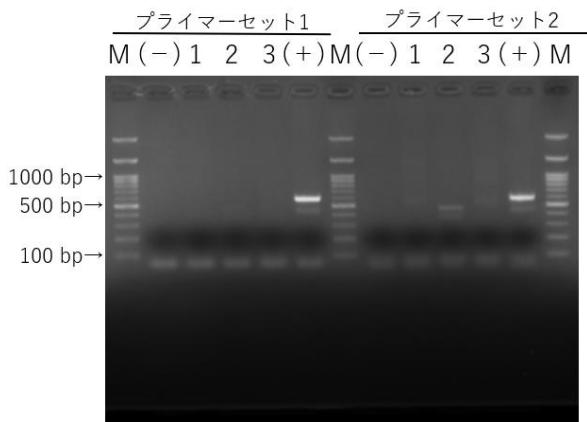
2. 検査方法

それぞれの検体について、QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN) を用い、RNA 抽出液を作製した。得られた RNA 抽出液をサンプルとし、国立感染症研究所 SFTS 病原体検出マニュアル³⁾に準拠し、One-Step RT-PCR 法にて遺伝子検出を行った。

得られた增幅産物について、ダイレクトシーケンスを行い、塩基配列を決定した。また、近隣結合(NJ) 法により系統樹解析を実施し、SFTSV の遺伝子型を決定した。

結 果

One-Step RT-PCR 法の結果、咽頭ぬぐい液及び尿については增幅産物が確認できなかったが、血清では標的のサイズ(461bp)に増幅産物が認められた(図 1)。得られた増幅産物のダイレクトシーケンスにより 412 bp の塩基配列が得られ、その配列について系統樹解析を行った結果、J1 型に分類された(図 2)。



1: 咽頭拭い液、2: 血清、3: 尿、M: マーカー

図 1 PCR 増幅産物のアガロースゲル電気泳動像

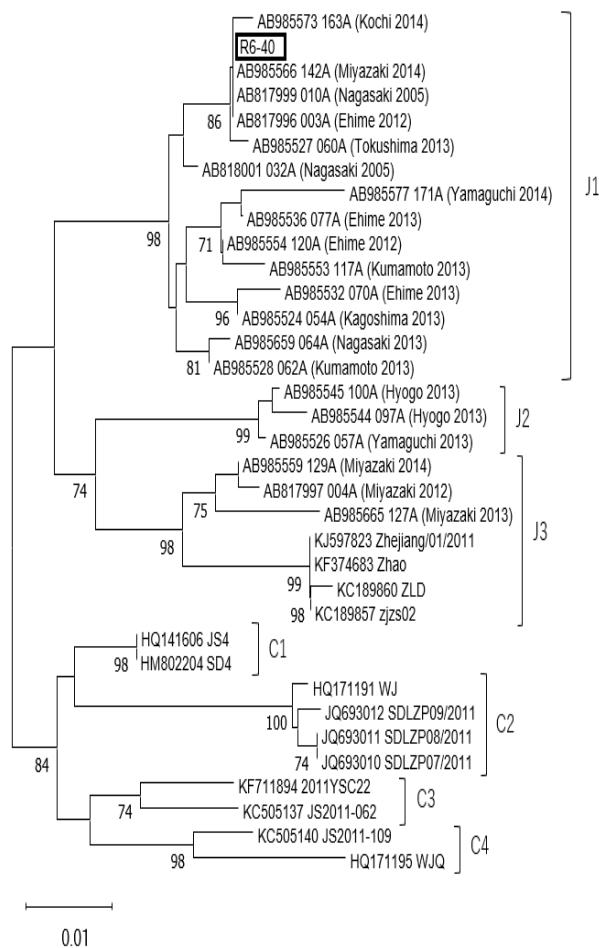


図 2 SFTSV の NP 遺伝子 (412 bp) 系統樹解析

考 察

系統樹解析の結果から、今回検出された株は J1 型に属することが示され、2014 年に宮崎県で分離された

株及び 2005 年に長崎県で分離された株などと近縁であることが明らかとなった（図 2）。また、検出された J1 型は国内で最も報告が多く⁴⁾、近隣府県においても同一の遺伝子型が確認されている⁵⁾ことから、県内にも SFTSV が侵淫している可能性が示唆された。

SFTS は本来ダニ媒介感染症であるが、ネコやイヌなどの伴侶動物を介して直接ヒトへ感染し、死亡した事例が報告されている^{6,7)}。また、患者から医療従事者への二次感染例も報告されており⁸⁾、早期診断に基づく初期対応が重要であることからも、正確かつ迅速な検査対応が求められている。

SFTSV は、かつて西日本を中心に分布していたが、現在、全国に拡がりつつある。県民等に向け SFTS に関する情報提供を行い感染予防を啓発するとともに、医療機関等と感染状況の共有を行い鑑別診断の一助とすることが重要である。今後も SFTS を含む、ダニ媒介感染症に関する感染予防対策の発信や医療機関との情報共有を継続して行いたい。

謝 辞

感染症発生動向調査において検体採取を担当された医療機関の諸先生方、保健所等の関係各位に深く御礼申し上げます。

文 献

- Yoshikawa T, Shimojima M, Fukushi S, et al.: *J Infect Dis*, 15, 889-898 (2015)
- 厚生労働省「診療の手引き 重症熱性血小板減少症候群」(2024 年版)
- 国立感染症研究所「病原体検出マニュアル 重症熱性血小板減少症候群(病原体がフレボウイルス属 SFTS ウィルスであるものに限る.)」(2024 年 5 月版)
- 国立感染症研究所: 病原微生物検出情報, 37, 44-45 (2016)
- Ikemori R, Aoyama I, Sasaki T, et al.: *Viruses*, 13 (2), 177 (2021)
- 国立感染症研究所: 病原微生物検出情報, 40, 117-118 (2019)
- 国立感染症研究所: 病原微生物検出情報, 40, 111-112 (2019)
- 国立感染症研究所: 病原微生物検出情報, 45, 62-64 (2024)