

# 世界的感染拡大傾向が危惧される 結核菌北京型株



神戸市環境保健研究所

微生物部 副部長 岩本 朋忠

## はじめに

遺伝子型別は、災害時の被災者特定、親子関係の確認、犯罪捜査、さらには食品の産地特定などのDNA鑑定として我々になじみ深いものとなっている。結核菌についても菌株の差異を遺伝子レベルで判定（遺伝子型別）し、感染経路の特定や集団感染の確定に活用する結核菌分子疫学が1990年代初頭から急速に発展してきた。その研究成果の一つとして、結核菌を遺伝子レベルで見ることで、ヒトの世界で見られる人種の違いに相当する分類が結核菌においても認められることが分かった。このような遺伝子レベルでの分類を遺伝系統別分類と呼ぶ。地球規模でみると、結核菌は6つの主要な遺伝系統に大別されることが分かっている<sup>1)</sup>。

## 1. 北京型株

Soolingenらは東アジアで分離される結核菌の多くが特徴的な遺伝子型を示すことを見出し、この遺伝子型に属する株を結核菌北京型株(Beijing genotype strain)と名付けた<sup>2)</sup>。北京型株は、他の遺伝系統と比べて、1) 感染伝播力が優れている、2) 薬剤耐性と関連性が高い、3) 発病・再発を引き起こしやすい、4) BCG接種による免疫の影響を受けにくい等の研究報告がなされており<sup>3)</sup>、その高病原性が示唆されている。現在、世界的に感染拡大傾向にあり、結核流行の原動力の一つとして危惧されている。世界で分離される結核菌の約3

割がこの遺伝系統に属するといわれており<sup>4)</sup>、中でも、近年、バルト海諸国や旧ソ連諸国での結核蔓延、特に多剤耐性結核の蔓延に大きく影響している<sup>5)</sup>。わが国の臨床分離株の実に7-8割がこの遺伝系統に属している(表)。

欧州連合結核プロジェクトの報告では、世界的な北京型株の蔓延状況は、既に北京型株が定着し高蔓延化している地域と現在その感染が拡大している地域に2分できるといふ。前者には、日本を含む東アジア諸国が、後者にはキューバ、南アフリカ、旧ソ連諸国、ベトナムなどが含まれる。北京型株の感染拡大地域では多剤耐性結核の蔓延との関連性が示されている。また、ヨーロッパでは多剤耐性結核菌の伝播の85%は北京型株によって起こっており、問題は深刻である。1990年代に、ニューヨーク州の病院や刑務所において頻発した集団感染事例の原因菌として有名なW株は、その後、北京型株であることが判明した。

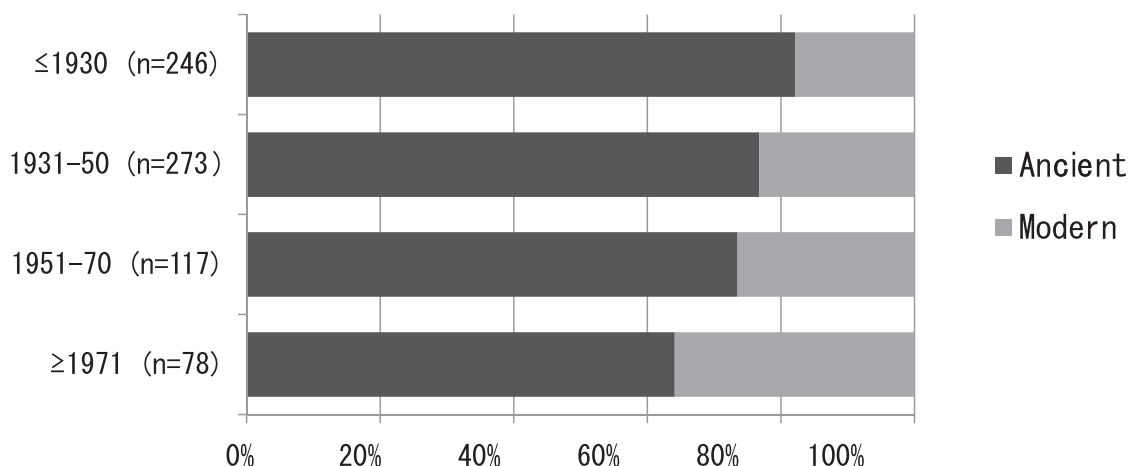
## 2. わが国の北京型株の特徴

北京型株はわが国全域で高度に蔓延していることが分かっている(表)。北京型株をさらに、その遺伝子型の違いによって祖先型(ancient型)と新興型(modern型)に細分類すると、諸外国では新興型の分離率が高いのに対して、わが国では、逆に、祖先型の分離比率が高く、その特異性が際立っている(表)。わが国特有の北京型株の分布状況が形成された背景には、島国であり大陸から隔絶されているという地形的要素、江戸時代にとられた鎖国制度などの歴史的要素などが推察されるが、現在のところその理由は全く分かっていない。祖先型の分離比率が高いという特徴をもつわが国の北京型結核菌ではあるが、異なる世代間で比較すると新興型の比率が若年者層で有意に上昇していることが分かった(図)。北京型株の祖先型と新興型の比較から、新興型は感染伝播・発病において祖先型よりも優れているものと考えられている<sup>6)</sup>。つまり、集団感染などをより引き起こしやすい遺伝系統とも言うことができる。集団感染誘発のリスクファクターとしての新興型が、わが

表. 全臨床分離株に占める北京型株の分離比率

国 / 地域	北京型株 (%)	祖先型 (%)	新興型 (%)
日本 (全国)	73.8	81.7	18.3
千葉県	80.4	-	-
大阪市	79.4	-	-
神戸市	78.5	-	-
岡山県	72.5	-	-
沖縄県	71.3	-	-
中国 (10省)	55-93	-	-
中国 (北京)	93	5	95
香港	71	14	86
台湾	52	4	96
ベトナム	53	25	75
ロシア(北西部)	55	5	95
南アフリカ	20	1.5	98.5

図. 誕生年コフォート別 結核菌北京型株の祖先型と新興型の比率



国の若年者層に多いという事実は、従来の若者のライフスタイルに加えて菌側の要因からも、若年層に対して感染・発病の危険性に関する警鐘を鳴らす必要性を感じる。一方、高頻度に祖先型株が分離される現在のわが国の状況は、極めて高い割合を占める高齢者結核患者の内因性再燃の影響が強く出ているのではないかと推察される。

祖先型・新興型に分類した北京型結核菌を、特定の遺伝的特徴によりさらに細分化すると、わが国の祖先型は4つの遺伝系統に大別できる。新興型を加えた5遺伝系統の疫学的特徴を精査すると、多剤耐性結核・超多剤耐性結核患者群で高頻度に分離される遺伝系統（祖先型のうちの2系統）<sup>8)</sup>、高齢者患者から高頻度に分離される遺伝系統（祖先型のうちの1系統）と、先に述べた若年層で高頻度に分離される新興型の存在が認められた。今後、これらの疫学的特徴を示す各遺伝系統群について、その要因の解明が切望される。

### おわりに

結核菌北京型株に対するこれまでの研究成果として、わが国の結核菌北京型株の遺伝系統群を解明し、さらに、各遺伝系統の疫学的特徴を把握することができた。今後、これらの疫学的特徴をもたらす機構を解明することで、現在の結核対策へのブレークスルー、すなわち、菌株の個性に応じた結核対策の実現への道が拓けるものと信じている。そのためには、個々の遺伝系統に関して、ゲノムワイドな解析が必要になってくるであろう。技術的には、昨今の次世代シーケンサーの発展には目覚ましいものがあり、結核菌を全ゲノムベースで解析する、genome typingに基づく分子疫学の構築は、決して夢物語ではないと思われる。

また、アジア全域、さらには全世界規模で結核菌北京型株の遺伝系統発生に関する研究が推進され、現在、感染拡大を認める北京型株の素性が明らかになることを期待している。

### 文 献

- 1) Gagneux S, et al: Global phylogeography of Mycobacterium tuberculosis and implications for tuberculosis product development. Lancet Infect Dis. 2007;7:328-37.
- 2) Van Soolingen D, et al: Predominance of a single genotype of Mycobacterium tuberculosis in countries of east Asia. J Clin Microbiol. 1995;33:3234-8.
- 3) Bifani P, et al: Global dissemination of the Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family strains. Trends Microbiol. 2002;10:45-52.
- 4) Abebe F, et al: The emergence of Beijing family genotypes of Mycobacterium tuberculosis and low-level protection by bacilli Calmette-Guerin (BCG) vaccines: is there a link? Clin Exp Immunol. 2006;145:389-97.
- 5) Van Soolingen D, et al: Findings and ongoing research in the molecular epidemiology of tuberculosis. 結核. 2009;84:83-89.
- 6) Hanekom M, et al: A recently evolved sublineage of the Mycobacterium tuberculosis Beijing strain family is associated with an increased ability to spread and cause disease. J Clin Microbiol. 2007;45:1483-90.
- 7) Wada T, et al: High transmissibility of the modern Beijing Mycobacterium tuberculosis in homeless patients of Japan. Tuberculosis. 2009;89:252-5.
- 8) Iwamoto, T et al: Population structure analysis of the Mycobacterium tuberculosis Beijing family indicates an association between certain sublineages and multidrug resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3805-9.