

第 62 回総会特別講演

結核感染をめぐる諸問題 (1)

青木正和

結核予防会結核研究所

受付 昭和 62 年 9 月 24 日

The 62nd Annual Meeting Special Lecture

SOME RECENT ASPECTS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN JAPAN (1)

Masakazu AOKI *

(Received for publication September 24, 1987)

As BCG vaccination is compulsory for all the tuberculin negative reactors at three points during their life, namely, before 4 years, at 6 years and / or 12 years of age, and the coverage is as high as nearly 95% of the age six, it is found that tuberculin test is very often not reliable as a means to reveal tuberculosis infection and its result is often wrongly interpreted in Japan. As a result, the present status of tuberculosis infection is so obscure that the author was lead to make a review of recent problems regarding tuberculosis infection in Japan at this Annual Meeting.

The confusions in interpreting the results of the tuberculin test originate from the following : 1) high coverage of BCG vaccination, 2) rather rapid waning of post-vaccination allergy, 3) so-called booster effect of interim tuberculin testing, 4) late appearance of tuberculin reaction among children whose post-vaccination had already waned, 5) possibility of atypical mycobacterial infection in Japan, and 6) rare occurrence of tuberculosis infection among children. All these problems were discussed briefly.

All the newly registered cases of infants and children tuberculosis in Tokyo (excluding 23 wards) in this five year period were analysed. It was confirmed that as high as 28.5% of the cases were mis-diagnosed because of the difficulties of diagnosing tuberculosis in children, and the source of infection was detected in 100% of the cases under 4 years of age and in 60% of the cases of those 0-14 years of age. The severity of the disease was almost the same between cases whose source of infection was detected and those it was not detected.

Recently group infection of tuberculosis is quite often reported from primary, middle and high schools and so on, in spite of high coverage of BCG vaccination. The risk factors of the occurrence of group infection were investigated. The results show that the risk of group infection is high in patients whose sputa contain more than one tubercle bacilli in each microscopic field on smear examination, and who complained of severe coughing more than 3 months before the detection of the disease. The author discussed the possibility of the tuberculosis infection among the aged because about 20-30% of the aged showed negative tuberculin reaction in repeated tuberculin testing.

The annual reduction rate of tuberculosis incidence was 11% up to 1977, but it decreased

* From the Research Institute of Tuberculosis, JATA, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

to a rate of 5.5% thereafter. This slowing down in the rate of decrease of the incidence is observed in all over Japan, and is marked among younger generations less than 39 years of age. Although the reason of this slow-down is not clear yet, one can say that this is not caused by the artificial factors such as the change of diagnostic criteria, reporting rate, BCG vaccination policy and so on. The possible reasons for the decrease in the rate of decrease in the risk of tuberculosis infection was discussed.

結核感染に関して最初に持った疑問は「いったい、何個の菌で結核の感染が起こるか」ということであった。昭和30年代のことである。老人の剖検肺をアルカリや酸で処理し、一生の間に吸入した最大の粒子を調べ、何個の菌まで吸入可能かを知らうと考えた。その後動物実験を繰り返し、Bruno Langeと同じように、結核感染は1個でも起こり得ること、大部分の感染は1個ないし、せいぜい10個程度の菌で起こると結論され、今もそう考えている。その後、結核菌の毒力の問題、感染に対する抵抗性の問題などについて動物実験を繰り返し、感染、発病の問題について考えてきたが、ここでは個人の感染の問題ではなく、現在の我が国の結核感染の問題について検討を行いたい。

1. ツベルクリン反応検査の諸問題

ツ反応検査は1907年以来、世界中で広く行われてきた簡単な検査であり、今でも結核感染の有無を明らかにする唯一の検査である。しかし、ツ反応成績には技術的因子、BCG接種に関連した諸因子、非定型抗酸菌感染、ウイルス感染、生理的因子、過去のツ反応歴など多くの因子が関与し、結核感染危険率が低下した今日、ツ反応成績の解釈は決して容易ではなく、混乱していると言ってもよいだろう。

単純な技術的問題：現在、99%以上が未感染であるはずの乳幼児でも、県によっては15%が陽性、10%が疑陽性とされている。この誤りの大部分はツ注射部位の出血痕を発赤として測っていることに基因している。72時間後判定にすれば出血痕は薄くなり誤りは少なくなるが、48時間後判定でも容易に鑑別できることであり、まず直すべき点である。

BCG後のツ反応減弱とブースター効果：BCG接種後のツ反応減弱は以前考えていたより早く著明に起こり、BCG接種数年後の小学1年生では約1/3が4mm以下、1/3が5~9mm、1/3だけが10mm以上の反応を示すという程度にツ反応は減弱している。しかし、1週以上を経た後に再ツ反応を行うと減弱前のツ反応の大きさに戻ること、いわゆるブースター現象が認められることが最近各地で繰り返し確認されている。

遅発反応：ツ注射の48時間後には陰性だった者の注射部位を4、5日後にみると反応が現れているという「遅発反応」が、BCG接種後のツ反応が減弱している小・中学生でしばしば認められる。表1にはこの成績を

示したが、小学生でも中学生でも6~8%の頻度で認められている。この遅発反応も、ブースター現象と同じ現象の別の表現と考えられるだろう。BCG接種、ツ検査の頻度が減少し、結核感染危険率が低くなったためにより著明に認められるようになったといえよう。

老人のツ反応：高齢者のツ反応にも問題が残されている。一つは結核感染後40~50年を経てツ反応の減弱

表1 小・中学生にみられるツ反応の遅発反応

		総 数	ツ陰性	遅発反応 陽性	
小 学	Bあり	総数	4,423	645	42 6.5%
		男	2,229	352	21 6.0
	女	2,194	293	21 7.2	
生	Bなし	総数	982	648	3 0.5
		男	485	347	1 0.3
	女	497	301	2 0.7	
中 学	Bあり	総数	4,034	147	11 7.5
		男	2,097	85	7 8.2
	女	1,937	62	4 6.5	
生	Bなし	総数	697	232	0 —
		男	324	121	0 —
	女	373	111	0 —	

(予防会 沖縄県支部)

表2 性・年齢階級別 ブースター効果 陽性率

		総 数	ブースター効果 (+)	
			実 数	%
総 数	総 数	109 例	42 例	38.5%
	60~74歳	55	26	47.3
	75歳~	54	16	29.6
男	総 数	27	12	44.4
	60~74歳	11	5	45.5
	75歳~	16	7	43.8
女	総 数	82	30	36.8
	60~74歳	44	21	47.7
	75歳~	38	9	23.7

(杉並区 医師会)

表3 性・年齢階級別 再ツ反て判定したツ反応陽性率

	男	女
60 ~ 74 歳	92.0 %	82.4 %
75 歳 ~	82.4 %	67.3 %

(杉並区 医師会)

表4 ツ反応の今後の問題

1. 乳幼児ツ反成績をみると、非定型抗酸菌の感染が疑われる。
2. 感染機会の減少、ツ検査の減少から、ツ反応の減弱がみられる。
3. 米国のように2回ツ反応方式を。
4. 高年齢者の既感染率を、見守ることが望まれる。
5. 感染危険率減少速度の鈍化の証拠はないが、見守ることが必要。
6. 地域によりツ判定の技術的問題あり、早急の改善必要。

が起こっているのではないかと、従って、再ツ反を行えばブースター現象がみられるのではないかと、という問題である。そこで、高血圧症などで通院中の60歳以上の高年齢者にツ反応を行い、この反応が15mm以下だった者に再ツ反を行って、ブースター現象が認められるか否かをみたのが表2である。2回目のツ反応が1回目比し6mm以上大きくなり、かつ2回目のツ反応が10mm以上だった者を「ブースター陽性」とすると、表2にみるように約40%の者がブースター現象が認められたこととなる。高年齢者での本当の結核既感染率を知ろうとすると、このような再ツ反が必要であると考えられる。

高齢者での既感染率：我が国では60歳以上の高齢者は大部分が結核既感染者と考えられているが、未感染者、あるいは結核病巣が完全に治癒して陽性アネルギーを示す者はどのくらいいるかという問題が、高齢者でのツ反応の第2の問題である。老人の皮膚の反応性の低下や合併症の影響など多くの因子を考えねばならないので難しい問題はあるが、ブースター陽性の者も含めて現在の既感染率を推定すると表3のとおりであった。現在のところ、高年齢者の大部分は既感染者であるという推定は正しいが、60歳以上でも10~30%は未感染の可能性もあることも考えねばならないし、今後、この率が急速に高まる可能性があるため監視が望まれる。

ツ反応の今後の問題：BCG未接種の乳幼児のツ反応の大きさの分布をみると、弱陽性を示す者の率は明らかに年齢とともに高率となっている。我が国でも非定型抗酸菌感染を考慮して検討することが必要であろう。

結核感染危険率の年間減少率が最近になって低下したことを示す証拠はないが、若年者の結核罹患率減少速度

の鈍化は明らかであり、この原因究明のためにも、結核感染危険率の推移を注意深く見守っていくことが緊急かつ重要な課題である。

これらを勘案し、ツ反応あるいは結核感染をめぐる、表4に示す問題が緊急に解明が求められている問題であると考えられる。

2. 小児結核の現状

結核感染危険率が0.06%程度と著しく低くなった今日、小児結核の実情を東京都東久留米保健所の齊藤みどり所長に検討していただいた。最近5年間の、23区を除く東京都の0~14歳の小児結核例を調査対象としている。この結果、まず明らかになったことは、最近5年間に登録された70例のうち20例はその後、転症となっており、小児結核の診断が難しくなっているということである。また、最終的に小児結核とされた50例の60%は患者家族または結核患者との接触者であり、0~4歳の患者では100%の例で感染源が明らかにされた点が次に注目された。

今では結核患者との接触者でなければ小児が結核になることは極めて稀であり、感染源が分からない場合にはいわゆる濃厚感染の可能性が低いので、発病しても軽症例が多いのではないかと仮定し、感染源の有無別に病型をみたのが表5である。確かに、患者家族以外の小児が結核に罹患することは今では極めて稀であり、1年間におよそ37,000人に1人程度と低率になったが、病状をみると髄膜炎その他の重症例が含まれており、感染源有無別で病状に差があるとは言えないという成績であった。

3. 結核集団感染

結核感染危険率が低下し、既感染率が5歳で0.4%、

表5 感染源有無別小児結核患者の病類・病型

	総 数		感染源あり		感染源なし	
	50例	100%	31例	100%	19例	100%
髄 膜 炎	3	6	2	7	1	5
I	2	4	1	3	1	5
II _{2,3}	2	4	2	7	—	—
II ₁	3	6	1	3	2	11
III ₃	9	18	4	13	5	26
小 計	19	38	10	32	9	47
III _{1,2}	11	22	10	32	1	5
P1	6	12	3	10	3	16
IV	1	2	1	3	—	—
H	7	14	5	16	2	11
リ ン コ リ	4	8	1	3	3	16
脊 椎 カ リ エ ス	1	2	1	3	—	—
皮 膚 結 核	1	2	—	—	1	5

(齊藤みどり)

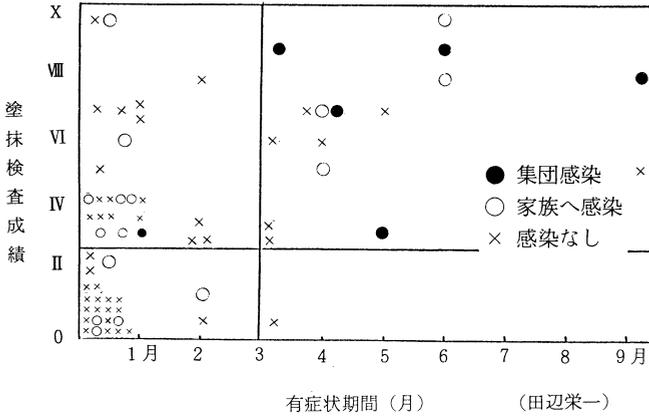


図1 塗抹検査成績・有症状期間別 結核感染の状況

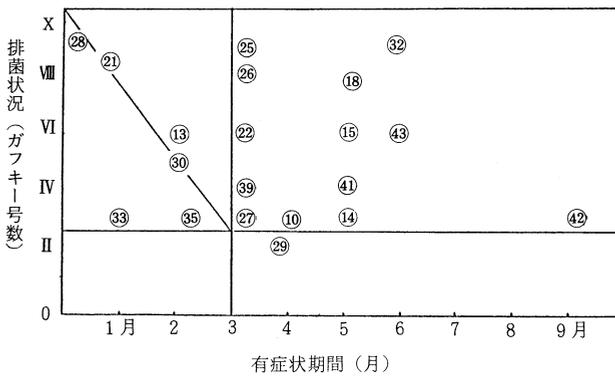


図2 結核集団感染の感染源の排菌状況と有症状期間

10歳で1.1%、20歳でも4.5%と、若年者の大部分が未感染者で占められるようになって注目されているのが結核集団感染事件である。このため、学校などで結核患者が発生する度に定期外検診が行われており、全国ではおびただしい回数となっているが、実際に集団感染事件となることは決して多くない。

集団感染の定義：そこで、どんな場合に集団感染事件となるか、検討を試みた。この検討にあたっては、「結核集団感染とは、同一の感染源が2家族以上にまたがり、20人以上に感染させた場合をいう」と定義し、成人集団でツ反応を行わない場合も考慮し、「ただし、発病者1人は6人が感染したものとして感染者数を計算する」とこととした。

集団感染発生の危険度の推測：名古屋市の田辺栄一所長の協力を得て、同市で最近10年間に行われた定期外検診の成績を分析したのが図1である。縦軸にはガフキー号数、横軸には有症状期間を月単位でとり、集団感染を起こした例は●、家族感染のみの例は○、感染例がなかった例を×で示した。

図から明らかなように、集団感染を起こした例は全例がガフキーⅢ号以上の排菌をしており、有症状期間は1例を除いて3カ月以上であった。この例は、同時に感染源となった可能性のある塗抹陽性例がほかにもあり、この患者の有症状期間も含めると有症状期間は3カ月を超えていた。

「家族感染あり」の○は、実際には感染させたか、感染を受けたか、あるいはBCG陽性か不明の例もかなり含まれているが、有症状期間はずっと短くても家族への感染は起こり得る可能性が示されているといえよう。

学会その他に報告された結核集団感染事例は、我が国では44件にのぼっている。これらの事例について、同様の検討を行ったのが図2である。○の中の番号は筆者の著書の中の事例番号なので、ここでは無視してよい。図から明らかなように、ガフキーⅢ号以上、有症状期間3カ月以上の例が危険であり、もっと簡単に言えば、ガフキー号数に有症状期間を乗じた係数によって、危険の度合いが推定できる可能性が示されている。

そこで、さきの名古屋市の事例を、ガフキー号数と有

表6 排菌状況・有症状期間別
結核集団感染発生危険率

		有 症 状 期 間			
		3 月 未 満		3 月 以 上	
排菌状況	Ⅲ号以上	1/25	4%	5/16	31%
	0・Ⅰ・Ⅱ	0/24	0%	0/1	0%

(田辺栄一)

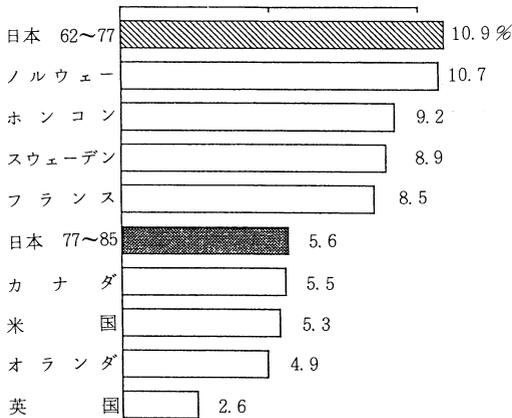


図3 世界各国の1969～73年の結核罹患率の年間減少率と我が国の減少率との比較

症状月数を乗じた値別に分析したのが表6である。この係数による危険度の推定はもちろん大雑把なものであり、例外もあるだろう。しかし、学校などで結核患者が発生した場合、集団感染事件となる危険度の高低に応じて的確な措置をとることは不可欠のことであり、不必要な対応は避けるべきなので、このような推定方法も実際には極めて有用であると考えられる。

高齢者集団での結核集団発生：ツ反応の項で、高齢者でも10～30%は未感染または陽性アネルギー状態であることを述べたが、高齢者集団でも感染源に曝露すれば結核集団発生の可能性があり、現に米国では最近注目されてきている。ある成人集団での集団感染事件で、26歳の男子が感染源となって58歳の男性に感染させ、発病させた例を経験した。感染源発見直後のレントゲン写真では全く異常を認めず、6カ月後に発病したが、この時に分離された菌の薬剤耐性パターン、ファージ・タイプから、58歳男性が26歳の感染源から感染を受け発病したことが確認された例である。

結核感染危険率が低くなったので、初感染結核は減少した。しかし、成人・高齢者ではずっと以前に感染し、陽性アネルギーとなっている人が増えてきているので、米国で警告されているように、集団結核の危険があり得

ると考えられる。

4. 結核罹患率減少速度の鈍化

罹患率減少鈍化の事実：我が国の結核罹患率減少速度の鈍化は、1977年頃からみられているが、それまで年間11%ずつ減少してきた結核罹患率が、年間減少率5.5%へと鈍化した。この現象は都市・農村を問わず、全国至る所でみられ、結核罹患率が全国平均よりかなり高い大阪市でも、罹患率の低い地域と同様に認められている。年齢別にみると、39歳以下の若年者で鈍化が著明である。最近、新登録患者中の感染性患者の割合、または菌陽性例の割合は年々高くなってきており、病状の軽い者が多く登録されるために鈍化したとはいえない。

鈍化の理由：鈍化の理由として考えられることは、①感染危険率の減少速度が鈍化したか、②既感染者からの発病率が上昇したか、③届出率の上昇など人為的なものかのいずれか、または、これらの重複である。感染危険率減少速度が鈍化した可能性を示す証拠は今のところ得られていない。届出率、診断基準、診断方法の変化など人為的因子の変更は検討された限り見出されていない。とすると、発病率が高くなった可能性が残される。

罹患率減少の速度の鈍化が若年者を中心に認められていることから、BCG効果の低下が考えられよう。そこで、BCG接種方法を経皮接種に切り替えた時期(1969年)、あるいは定期接種に変更した年(1974年)と、各年齢群別に罹患率減少速度の鈍化が見られ始めた時期との関連を検討したが、これらを原因とする証拠は得られなかった。

BCG以外の一般的因子(栄養など)で発病を促す要因は現在の日本では考え難いし、もし何らかの発病促進因子が働いているとすれば高齢者でも罹患率の減少速度は鈍化するはずであるが、60歳代、70歳代では鈍化はみられていない。

諸外国での減少速度：先進諸外国の罹患率の年間減少率をみると、図3のとおりである。ノルウェーのように年間10%を超える速さで罹患率が減少している国もあるが、多くの先進国の罹患率の減少速度はおおむね5%前後である。つまり、1977年までの我が国の結核罹患率が年間11%の速さで減少してきたのがむしろ例外的な速さだったのであり、最近の年間減少率5.5%程度が普通の速さである可能性があるということもできるだろう。

戦中、戦直後の劣悪な条件で我が国の結核既感染者中のハイリスク・グループの多くは発病し、その多くは不幸な転帰をとった。このため、戦後には感染源が急激に減り、加えて、社会経済的條件の改善、結核医療を始めとする医学の進歩、強力におし進められた結核対策によって、結核感染危険率は戦後目覚ましい速度で減少し、この結果、結核罹患率も速い速度で減少してきた。

しかし、50歳以上の高年齢者を中心とする既感染者数は、人口の老齢化に伴って減少が鈍り、この結果、既陽性発病を中心とする感染源減少の速度が鈍った可能性が考えられないだろうか。排菌陽性例の比率の上昇、男女比の拡大、高年齢患者の比率の増加などは、既陽性発病による慢性肺結核症の相対的増加で一部は説明できるだろう。

東京や沖縄などの乳幼児のツ反応成績からみる限り、結核感染危険率減少速度の鈍化は証明されない。従って、

上記はあくまで仮定にすぎない。しかし、乳幼児結核の60%は家族内感染なので、現在利用できる乳幼児のツ反応成績から推定する感染危険率はやや過小評価の可能性が高いし、菌陽性患者の新登録率はおおむね10万対14~15で最近10年間殆ど横ばいに近いことなどを考えあわせると、感染危険率減少速度鈍化の可能性が高いのではないかと考えている。今後、感染危険率の推移を厳重に見守ることが強く望まれる。