

原 著

初感染結核に対する化学予防——千葉県に
おける基準改正前後の比較と問題点

林 文・志村昭光

結核予防会千葉県支部

内山寛子

JR 東日本中央保健管理所

長尾啓一・栗山喬之

千葉大学肺癌研究施設内科

受付 平成4年12月25日

INH PREVENTIVE THERAPY IN CHIBA PREFECTURE — BEFORE
AND AFTER THE RENEWAL OF THE GUIDELINE

Aya HAYASHI^{*}, Akimitsu SHIMURA, Hiroko UCHIYAMA,
Keiichi NAGAO and Takayuki KURIYAMA

(Received for publication December 25, 1992)

To prescribe or withhold isoniazid (INH) for tuberculin skin test reactors is a difficult question in our country where BCG coverage rate is high. The guideline for INH preventive therapy renewed in 1989 says that the decision should be made according to the maximum erythema diameter of tuberculin skin test considering if the patient is a contact or non-contact, BCG vaccinated or non-vaccinated. In addition, evidence of recent infection is also important.

We reported the INH preventive therapy in Chiba prefecture before and after the renewal of the guideline.

There were 347 cases before and 571 after the renewal of the guideline. The cases of which maximum erythema diameter were coincided with the recommendation of the guideline were 50.2% and 78.6% respectively. Close contacts of infectious tuberculosis, i. e. cases founded out in extraordinary health examination and household contacts examination, showed high coincidence rate. On the contrary, tuberculin-positive infants found in routine health examination, who are neither contacts nor BCG vaccinated, showed low coincidence rate and seemed to be administrated INH by their home- or school-doctors' own standards. These trends were the same before and after the renewal of the guideline.

* From the Chiba Dispensary of Anti-Tuberculosis Association, 1-1-20 Miyako-cho, Chuo-ku, Chiba 260 Japan.

Cases aged 16 to 29, for whom preventive therapy is indicated newly after the renewal, were 25 % of all cases and almost all of them were contacts in group infections. As for the 22 cases found out in household contact examination, indication were questionable in some of the cases.

Key words : INH preventive therapy, Tuberculin skin reaction

キーワードズ : 予防内服, ツベルクリン反応

はじめに

わが国が2030年代の結核根絶をめざすにあたって、若年者への対策は大きな意味を持っており、その中心となるのは感染および発病の予防である。

ヒドラジドによる化学予防（以下マル初）*注は、かねてから感染後の発病予防策として、年間5,000人程度に行われてきた。しかし適用が恣意的であって地域格差も大きいなどの実態がこれまでも報告されてきた。

*注：病態としては初感染の状態であるが、発病したいわゆる初感染結核ではなく、その前段階であるので、医療給付の対象とするに当たって〆（マル初（筆者注））なる特殊な行政用語で呼ばれる。……結核用語事典（財団法人結核予防会発行）より
マル初の過不足ない実施を期して、1989年4月、基準が改められた（表1）。新しい基準では、BCG歴の有無あるいは塗抹陽性患者との接触歴の有無に応じて、マル初とすべきツ反発赤径が示され、さらに最近の感染かどうかの状況判断も加味することとされた。同時に対象年齢も29歳以下までに引き上げられた。

今回、千葉県におけるマル初の実態について新基準実施の前後それぞれ2年間調査を行い、問題点につき考察を加えた。

対象と方法

1987年から1990年までに千葉県において新登録された初感染結核例を対象とし、保健所を通じて下記の項目につき調査した。

すなわち、各症例の年齢、BCG接種歴、発見動機、接触歴、ツベルクリン反応（以下ツ反）の発赤長径および判定、また接触歴のある例については感染源との関係、感染源の塗抹・培養結果および病型である。

これらのマル初例を、新しい基準実施以前の1987、88年（以下前期）に新登録された分と、実施後の89、90年（以下後期）に新登録された分との2群に分けて検討した。

成績

(1) 千葉県のマル初新登録数、マル初罹患率、結核罹患率

対象マル初数の実数は、前期347例、後期571例であり、後期が多かった。

これを人口10万対、すなわちマル初罹患率としても、その年次推移は1987年3.5、88年3.1、89年4.9、90年5.8と後期で高かった。

この間千葉県の結核罹患率は、同様に31.0、29.2、

表1 新しい〆の適用基準

		BCG未接種	BCG既接種
と塗抹陽性患者との接触状況	あり	ツ反発赤10mm以上	ツ反発赤30mm以上
	なし	ツ反発赤30mm以上 (再検査では20mm以上)	かつ最近の結核感染が強く疑われる場合 ツ反発赤40mm以上

既往に化学療法がなく、X線上学会分類IV型ある者、あるいはV型ある者の一部

上を29歳までについて適用する。ただし、高校生年齢以上では集団感染が疑われる場合を原則とする。

平成元年3月厚生省保健医療局結核・感染症対策室長通知「結核予防法による〆の実施について」

青木正和：結核 基礎知識，財団法人結核予防会，1991，66-67.

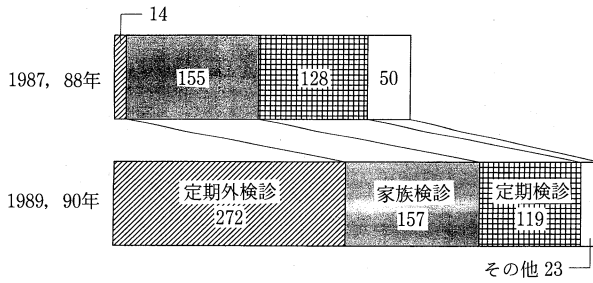


図1 発見動機別例数

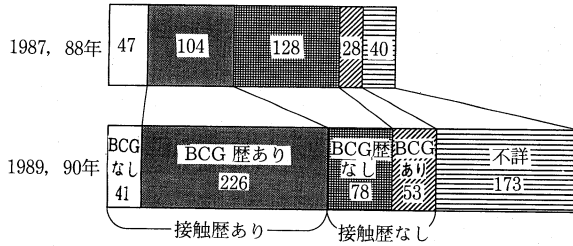


図2 接触歴・BCG歴有無別例数

30.6, 28.3 と、横ばいなしはやや減少した。

(2) 発見動機 (図1)

発見動機別にみると、前期では家族検診によるものが最も多く155例で44.7%を占め、次いで定期検診による128例, 36.9%, 集団感染での定期外検診(以下定期外検診)によるものは14例, 4.0%で、その他(医療機関受診など)50例, 14.4%であった。

後期では定期外検診による発見例が最も多く272例, 47.7%, 家族検診での発見は157例, 27.5%, 定期検診での発見は119例, 20.8%, その他23例, 4.0%であった。

よって、家族検診, 定期検診によるマル初は、前後期を通じてほとんど数に変化はなく、後期の全体数の増加は定期外検診によるものであった。

(3) 接触歴・BCG歴有無別 (図2)

接触歴・BCG歴の有無により、対象は4つの群に分けられる。

前期では、接触歴あり BCG歴なしは47例、接触歴・BCG歴ともにあるものは104例、接触歴・BCG歴ともにないもの128例、接触歴なし BCG歴ありは28例であった。BCG歴の記載がなかったものは40例であった。

後期では、接触歴あり BCG歴なしは41例、接触歴・BCG歴ともにあるものは226例、BCG歴・接触歴ともにないもの78例、接触歴なし BCG歴ありは53例であった。BCG歴不詳の者は合計173例であった。

なお定期検診発見群は「接触歴なし」と考えた。また

家族検診あるいは定期外検診発見群は原則として「接触歴あり」と考えたが、感染源とされた患者の病型が胸膜炎, 肺外結核である場合、あるいは患者登録がマル初登録の1年以上前であるような例は「接触歴なし」とした。

(4) ツ反最大径の分布

接触歴・BCG歴の有無別にツ反発赤最大径を調べた。前期(表2)では、接触歴あり BCG歴なしの47例中、結果不詳の5例を除いてすべて10mm以上であった。

接触歴・BCG歴ともにある104例では、発赤径5mmから9mmの例が2例, 10mmから19mmが19例, 20mmから29mmが21例あり, 30mm以上は55例であった。

接触歴・BCG歴ともにない128例中、0から4mmが1例, 10mmから19mmが77例, 20mmから29mmは35例で, 30mm以上は8例, 不詳7例であった。

接触歴なし BCG歴ありの28例中では、0から4mmが1例, 10mmから19mmが3例, 20mmから29mmが7例, 30mmから39mmが5例, 40mm以上は9例であった。

後期(表3)では、接触歴あり・BCG歴なしの41例中、0から4mm2例, 不詳3例の他はすべて10mm以上であった。

接触歴・BCG歴ともにある226例では、10mmから19mmが5例, 20mmから29mmの例が14例で, 30mm以上は206例だった。不詳は1例だった。

表2 ツ反最大発赤径の分布——前期

接触歴あり			接触歴なし		
(mm)	BCG歴なし	BCG歴あり	(mm)	BCG歴なし	BCG歴あり
0-4	0	0	0-4	1 (0.8%)	1 (3.6%)
5-9	0	2 (1.9%)	5-9	0	0
10-19	10 (21.3%)	19 (18.3%)	10-19	77 (60.2%)	3 (10.7%)
20-29	12 (25.5%)	21 (20.2%)	20-29	35 (27.3%)	7 (25.0%)
30-39	8 (17.0%)	16 (15.4%)	30-39	5 (3.9%)	5 (17.9%)
40-	12 (25.5%)	39 (37.5%)	40-	3 (2.3%)	9 (32.1%)
不詳	5	7	不詳	7	3
計	47	104	計	128	28

(BCG歴不詳例を除く)

表3 ツ反最大発赤径の分布——後期

接触歴あり			接触歴なし		
(mm)	BCG歴なし	BCG歴あり	(mm)	BCG歴なし	BCG歴あり
0-4	2 (4.9%)	0	0-4	0	0
5-9	0	0	5-9	1 (1.3%)	0
10-19	10 (24.4%)	5 (2.2%)	10-19	37 (47.4%)	1 (1.9%)
20-29	7 (17.1%)	14 (6.2%)	20-29	20 (25.6%)	4 (7.5%)
30-39	3 (7.3%)	79 (35.0%)	30-39	11 (14.1%)	6 (11.3%)
40-	16 (39.0%)	127 (56.2%)	40-	6 (7.7%)	40 (75.5%)
不詳	3	1	不詳	3	2
計	41	226	計	78	53

(BCG歴不詳例を除く)

表4 新基準合致率(前期)

	BCG歴なし	BCG歴あり	計
接触歴あり (%)	10mm以上 47/47 (100.0%)	30mm以上 55/104 (52.9%)	102/151 (67.5%)
接触歴なし (%)	20mm以上 43/128 (33.6%)	40mm以上 9/28 (32.1%)	52/156 (33.3%)
計 (%)	90/175 (51.4%)	64/132 (48.5%)	154/307 (50.2%)

(BCG歴不詳例を除く)

表5 新基準合致率(後期)

	BCG歴なし	BCG歴あり	計
接触歴あり (%)	10mm以上 39/41 (95.1%)	30mm以上 207/226 (91.6%)	246/267 (92.1%)
接触歴なし (%)	27*/78 (34.6%)	40mm以上 40/53 (75.5%)	67/131 (51.1%)
計 (%)	66/119 (55.5%)	247/279 (88.5%)	313/398 (78.6%)

(BCG歴不詳例を除く)

* 1回目のツ反で30mm以上の症例+1回目30mm以下、2回目20mm以上の症例

接触歴・BCG歴ともにない78例では、5mmから9mmが1例、10mmから19mmが37例で、20

mmから29mmが20例、30mm以上は17例、不詳3mmであった。

接触歴なしBCG歴ありの53例では、10mmから19mmが1例、20mmから29mmが4例、30mmから39mmが6例で、40mm以上が40例であった。

(5) 合致率(表4, 5)

以上のツ反最大発赤径と、新基準との合致率をみると、接触歴あり・BCG歴なしの群では、ツ反最大径10mm以上の者が前期は47例全例、合致率は100.0%、後期は41例中39例、95.1%であった。

接触歴・BCG歴ともにある群で、径30mm以上であった例は、前期では104例中55例で合致率は52.9%、後期では226例中207例、91.6%であった。

接触歴・BCG歴ともいない群では、前期では径30mm以上は128例中8例で6.3%、20mm以上は128例中43例で33.6%であった。後期では、30mm以上は78例中17例、「1回目29mm以下で2回目が20mm以上」であったものが10例で、78例中27例、34.6%が合致した。(20mm以上は78例中37例、47.4%であった。)

接触歴なし・BCG歴ありの群では、ツ反径が40mm以上であるのは前期は28例中9例で合致率32.1%、後期53例中40例、75.5%であった。

以上、新基準との合致率は接触歴のある群では比較的高く、接触歴のない群では低く、この傾向は前・後期に共通していた。

全体の合致率は前期50.2%、後期78.6%であった。

以上より基準実施前後でのマル初の動向が知られたが、

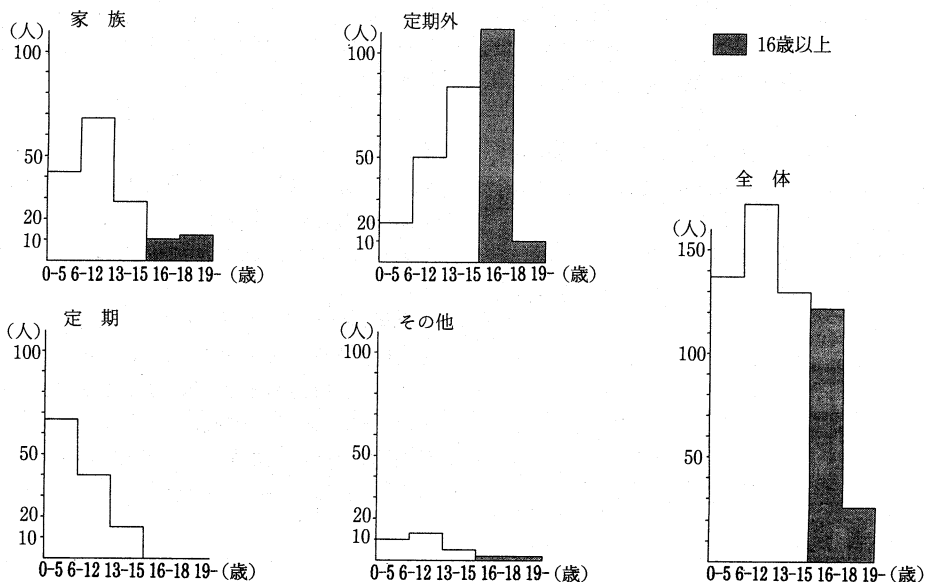


図3 発見動機別年齢構成

以下後期例についてさらに検討した。

(6) 全体および発見動機別の年齢構成 (図3)

後期では、新基準によりあらたにマル初の適応とされた16歳以上29歳以下の者が含まれているはずである。そこで年齢構成をみたところ、全体では小学生(6-12歳)が最も多く、就学前乳幼児(0-5歳)、中学生(13-15歳)の順で、16歳以上29歳以下は144名、25%を占めた。

発見動機別にみると、家族検診発見例では乳幼児、小学生が多かった。定期外検診発見例では16歳以上29歳以下の群が最も多く119例で、43.8%を占めた。定期検診では乳幼児、小学生、中学生の順であった。

(7) 定期検診・5歳以下の合致率

接触歴・BCG歴ともにない群では、前・後期を通じて合致率が低かったが、この群を代表するのは初めて定期検診でツ反をうける乳幼児と考えられる。

そこで後期の定期検診発見例119例のうち5歳以下の症例をみると、65例あった。BCG歴不詳例を除いた56例で新基準と合致する例は19例で、33.9%であった。

合致しない例として、ツ反を2回あるいは3回繰り返したが基準値に達していないという例が16例あった。また、合致する例とはいっても、都合3回ツ反反応を行ううちに、初回陰性ないしは10mm台であったものが3回目で20mm以上に達した、というものが6例あった。

(8) 16歳以上の状況 (表6)

前述のように、16歳以上29歳以下は144名で、全体の25%を占めた。

このうち接触歴のある例が140例とほとんどであった。ツ反の判明している82例について径をみると、BCG歴のある例で30mm未満のものは1例、BCG歴なしで10mm未満のものはなかった。これらを新基準に当てはめた場合、合致率はそれぞれ98.5%、100%となった。

接触歴のない例では、BCG歴のある1例は40mm以上、BCG歴なしの1例は30mm以上で、ともに新基準と合致した。

これらの発見動機は大部分定期外検診であったが、家族検診によるものが22例あった。その背景をみると、

表6 新基準を16歳以上の例にあてはめた場合の合致率

	BCG歴なし	BCG歴あり	計
接触歴あり (%)	12/12 (100.0%)	67/68 (98.5%)	79/80 (98.8%)
接触歴なし (%)	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)
計 (%)	13/13 (100.0%)	68/69 (98.6%)	81/82 (98.8%)

感染源がガフキ-3号以上である例は19例、ツ反が径40mm以上あるいは水泡、壊死を伴う者が17例あったが、家族に15歳以下のマル初が発見された例は3例と少なかった。

考 案

結核感染後の発病をINHにより予防しようという考えは、1954年、Lincolnによって提唱された¹⁾。以来、各国で臨床実験が行われ、その発病防止効果は40~90%と報告されている^{2)~4)}。感染者に化学予防を行えば、発病はおそらく半分以下となり、その効果は少なくとも20年、たぶん一生続くというのが現在の見解である⁵⁾。

米国においては、その適応の対象は、1986年のATSによる結核治療指針⁶⁾にあるように、かなり広くとられている。

他方、わが国における予防対策の主流はBCGであり、1989年の保健所運営報告によれば、その接種率は乳幼児期で94%に達している⁷⁾が、このことは同時に、ツベルクリン反応によって結核感染の有無を知ることを困難にもしている⁸⁾。

従来の厚生省のマル初適用基準には曖昧な点があり、結核病学会は学会報告のかたちで補完したが徹底しなかった。林らは、1987~88年の岡山県のマル初の実態について報告しているが、保健所ごとのバラツキが大きく、マル初数と新登録感染性患者数とのあいだに相関がないなど、マル初が主治医の判断で行われている可能性が示されている⁹⁾。また五十里は愛知県での1980~86年の実態について調査しており、この間のマル初例を新基準に当てはめると基準該当児は約半数であったと報告している¹⁰⁾。

一方、結核の疫学的状況が変化し、従来はマル初の対象外であった中学生以上の年齢層において集団感染事件が目立つ¹¹⁾ようになり、対象年齢の引き上げが望まれるようになった。そこで1989年に基準が改正され、BCG接種歴、感染源となる塗抹陽性患者との接触歴、さらには実際に最近の感染が強く疑われるかどうかの状況判断も加味して、マル初の適用を決めることとされた⁵⁾ (表1)。

今回明らかになった千葉県におけるマル初の実態では、全結核罹患率が横ばいであったにもかかわらず、マル初は、実数、罹患率ともに前期より後期が多かった。後期のマル初の25%は16歳以上の年齢層であったが、これは後期において16歳以上の者の関係する定期外検診が多かったためであり、定期外検診発見例の43.8%が16歳以上であった。

ツ反最大発赤径が新基準と合致するか否かをみると、全症例の合致率は前期より後期において高くなっていた。BCG歴・接触歴別にみても、後期で高くなっていた群

が多かったが、BCG歴・接触歴ともない群については前期後期を通じて低かった。この群は初めて定期検診でツ反を受ける乳幼児に代表されると考えられる。そこで、後期における定期検診発見例のうち、5歳以下に限ってみると、合致率は低かった。

小児科臨床医の立場から、雉本らは、小児の活動性肺結核患者のツ反の大きさを調べるとその3割が新基準によるマル初の適用外となること、とくに髄膜炎・粟粒結核の35%が適用外となることを指摘し、新基準を厳密に運用すると髄膜炎・粟粒結核の発症率が上昇する可能性すら想像されると述べている¹²⁾。しかし、疫学的には0-3歳児で10mm以上を示す者の94%は実は未感染者であるという事実があり⁵⁾、これらの者のすべてに予防内服を行うと不必要な投薬が膨大となってしまう。このジレンマを解消するために、血清診断など、より精度の高い診断法の開発が望まれる。

一方、新たに適応とされた16歳以上の者は、大部分が定期外検診により発見されていた。逆に定期外検診発見例はその43.8%が16歳以上であった。定期外検診すなわち集団感染事件の場合には、予防内服対象者の設定は、集団としてのツ反径の分布をみて、接触のなかった群との比較において決めるというのが一般的な考え方である⁵⁾。今回の調査ではそこまでの追及はなしであったが、ツ反の判明している82例を新基準にあてはめてみたところよく合致した。

これに対して16歳以上の者が家族検診で発見された場合には、この年齢層のツ反分布の実態が不明であるために対象の選定は難しくなる。乳幼児と異なって粟粒結核や髄膜炎など致死的な形をとることはまれであることからしても適応の判断は容易ではない。集団感染例以外の場合でマル初を考えるべき条件として、青木は、ツ反の結果、感染源の排菌状況や咳、二次感染者の存在を挙げている⁵⁾。今回の調査では二次感染者のある例は少なかった。

今回の集計では、ツ反の回数やタイミングについては無視したかたちとなったが、症例個々の経過をみると、定期検診での再ツ反の回数、あるいは定期外検診・家族検診での2回目のツ反を施行する時期やその結果の解釈が不統一な見解で行われているように思われた。

残された問題点として、ブースター効果あるいはアレルギー期間の取扱い方、また予防内服終了後の予後などがあり、今後さらに検討を要すると考えられた。

ま と め

(1) 千葉県のマル初の実態を調査した。新登録マル初数は、1987、88年(前期)347例、89、90年(後期)571例であった。

(2) ツ反成績が新しいマル初の基準と合致したのは、

前・後期それぞれ50.2%、78.6%であった。感染源との接触があった群、すなわち定期外検診、家族検診においては新基準との合致率が高かった。

(3) これに対し、BCG歴がなく接触歴がない例、すなわち乳幼児のツ反陽性例の場合で合致率が低かった。これは前後期共通した結果であり、新基準よりも医師の判断が優先されている分野であると考えられた。

(4) 後期で適応が拡大された16歳以上29歳以下の者は全体の25%を占めた。ほとんどが接触歴を有し、集団感染に関係した例が多かった。家族検診による発見は22例あったが、適用にはやや問題があるかと考えられた。

文 献

- 1) Lincoln EM : The effect of antimicrobial therapy on the prognosis of primary tuberculosis in children. *Am Rev Tbc.* 1954 ; 69 : 682-689.
- 2) Farbee SH : Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis, a general review. *Adv Tuberc Res.* 1970 ; 17 : 28-106.
- 3) Chiba Y, Takahara J, Kondo K et al. : Chemoprophylaxis of tuberculosis for adults in Japan. *Bull Un-int-tuberc.* 1963 ; 69 : 91-93.
- 4) Del Castillo M, Bautista LD, Jacinto CP et al. : Chemoprophylaxis in the Phillipines, a controlled pilot study among household contacts of tuberculosis cases. *Bull Quezon Institute.* 1965 ; 7 : 277-290.
- 5) 「厚生省保健医療局結核・感染症対策室：命令入所及び初感染結核の取扱いとその解説」, 厚生省保健医療局結核・感染症対策室監修, 結核予防会, 東京, 1989, 87-128.
- 6) Medical section of the American lung association : Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Resp Dis.* 1986 ; 134 : 355-363.
- 7) 日本結核病学会予防委員会 : 1990年代の結核対策および研究について—新時代の結核対策—, 結核. 1991 ; 66 : 323-350.
- 8) 厚生省公衆衛生局 : 乳幼児ツベルクリン反応陽性・疑陽性の意義と扱いに関する調査, 昭和56年結核患者管理等調査.
- 9) 林 和雄, 角南 宏, 片木幸枝, 他 : 岡山県における化学予防マル初の実態, 結核. 1989 ; 64 : 263.
- 10) 五十里明 : 結核患者接触への対策, 第42回結核予防全国大会分科会要旨, 1991.

- 11) 青木正和：結核集団感染・発病をめぐる諸問題，健康管理. 1989；419：3-24.
- 12) 雫本忠市，黒川 博，川崎一輝，他：小児結核患者

のツベルクリン反応の大きさ：INH 予防内服新基準に関連して，日本小児呼吸器疾患学雑誌. 1991；2：22-25.