

## 第76回総会シンポジウム

## I 結核集団感染の現状と今後の対策

座長 阿彦 忠之 (山形県村山保健所)  
豊田 誠 (高知市保健所)

The 76th Annual Meeting Symposium

I. OUTBREAK OF TUBERCULOSIS : THE CURRENT SITUATIONS  
AND PERSPECTIVE IN JAPAN

Chairpersons : <sup>1</sup>\*Tadayuki AHIKO  
<sup>2</sup>Makoto TOYOTA

<sup>1</sup>\* *Yamagata Prefectural Murayama Public Health Center,*  
<sup>2</sup> *Kochi City Public Health Center*

The prevalence rate of tuberculosis (TB) infection has remarkably decreased not only in young people but also in middle-aged and elderly people in Japan. On the other hand, the outbreak of TB has been increasing and has become a serious social problem. Since 1997, more than 40 outbreaks have been reported annually. TB outbreaks have occurred among persons in schools, hospitals, nursing homes, prisons, amusement facilities, day laborers' accommodations with sauna, and various workplaces.

To clarify current problems concerning the outbreak and to propose effective measures against TB outbreaks, we discussed about 1) preventable factors contributed to recent outbreaks, 2) urgent problems such as the outbreak of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB), 3) the collaboration of relevant organizations for outbreak investigation, and 4) the practical application of new technologies such as DNA fingerprinting methods (e.g., restriction fragment length polymorphism analysis).

Intractable problems, by which many participants of this symposium were troubled, were as follows: 1) the problem how to diagnose the latent TB infection by the tuberculin skin test on persons who have received BCG vaccine, and 2) the problem how to provide the preventive treatment for contacts of patients with MDR-TB. To solve these problems, the development of new methods to improve the diagnosis and the treatment is essential. In addition, new approaches combining methods from conventional epidemiology, molecular biology and computerized network analysis should be used in investigation and control of TB outbreaks.

1. Tuberculosis outbreak in a junior high school: Mie KUSUNOSE, Makoto TOYOTA

\*〒990-0031 山形県山形市十日町1-6-6

\* 1-6-6, Tokamachi, Yamagata-shi, Yamagata 990-0031 Japan.  
(Received 21 Sep. 2001)

(Kochi City Public Health Center)

We experienced a large outbreak of TB in a junior high school. The index (source) patient with smear-positive pulmonary TB was a third-grade student of the school. Contact investigation was carried out in more than 700 persons. Tuberculin skin test revealed an excess of strongly positive reactors in the third-grade students. During 2 years after the detection of the source case, a total of 31 TB patients were newly diagnosed. Delayed diagnosis of the source case and poor ventilation of the classrooms were attributable to the outbreak. In addition the source patient seems to be highly infectious, because transmission following only sporadic contact was documented. Among the strongly positive reactors to tuberculin skin test of third-grade students and school staffs, out of 105 persons who received preventive therapy, 2 cases (1.9%) were newly diagnosed as TB, while out of 24 cases without preventive therapy, 6 cases (25%) developed clinical TB.

A 15-year-old man, who was compliant with preventive therapy, was found to have pulmonary TB. Drug susceptibility tests revealed that the organism isolated from this patient was resistant to isoniazid, although the organism obtained from the source patient was sensitive to isoniazid.

2. Tuberculosis outbreak in the workplace: Yoshiko SUEYASU, Sachiko TANOUE, Hisashi WATANABE, Toru RIKIMARU, and Kotaro OIZUMI (The 1st Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine)

The outbreak of TB has increased in various workplaces. To clarify factors contributing to TB outbreaks in the office/workplace, Japanese articles published between January 1987 and November 2000 were reviewed.

The main causal factor of the outbreak was delayed diagnosis of the source patient. Other preventable factors contributing to the outbreak were as follows: 1) workplaces with inadequate health care system to employees; 2) working environment with enclosed spaces or with poor ventilation system; 3) inadequate contacts investigation; and 4) inadequate identification of contacts with latent TB infection and poor adherence to preventive therapy. To solve these problems, public health centers should ensure the effective implementation of TB prevention and control programs and should strengthen collaboration with occupational health partners, including local enterprises, industrial health promotion centers, occupational physicians, and medical institutions.

3. A small outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection: Yuka SASAKI (Division of Thoracic Disease, National Chiba-Higashi Hospital)

A small outbreak of MDR-TB occurred among playmates at a mah-jongg parlor. The source patient (48-year-old man) with smear-positive pulmonary TB acquired resistance to several drugs including isoniazid, rifampicin, and streptomycin during a period of unsupervised therapy. Four persons, who were companions playing mah-jongg with the source patient, were newly diagnosed as MDR-TB. These five patients had identical *Mycobacterium tuberculosis* isolates on the RFLP analysis.

Now in Japan, MDR-TB is not a serious problem and only three small outbreaks have been reported. But the prevalence of MDR-TB infection has increased actually. When the new MDR-TB patient is detected, the physician should connect to public health centers promptly. Public health centers should conduct appropriate identification and examination of contacts of MDR-TB patients. MDR-TB originally is the product of inadequate

treatment. Adequate prescription of chemotherapy, proper case management, and correct process of drug delivery to the patients (e.g., Directly Observed Treatment) are the best measures against MDR-TB.

4. Future problems of tuberculosis outbreaks in terms of the molecular epidemiological analysis: Mitsuyoshi TAKAHASHI (The Research Institute of Tuberculosis, JATA)

IS6110 based RFLP analysis has been widely used and has provided important insight into the pathogenesis and the epidemiology of TB. This technique is effective in detecting the source patient of outbreaks. This analysis enables us to notice an outbreak of TB at early stage. This is also useful to detect pseudo-outbreaks due to the cross-contamination of *M. tuberculosis* in clinical laboratories.

The incidence of TB has decreased remarkably in Japan, and most of elderly patients with secondary or recurrent TB appear to be caused by endogenous reactivation of old infection. However, recent studies on TB outbreaks using the RFLP analysis suggest that exogenous reinfection is much more significant than previously believed.

Reports on drug resistant TB cases among foreign-born persons have increased especially in urban areas. Combining the RFLP analysis with the PCR-based typing method called "spoligotyping" will be useful to trace the roots of drug resistant strains.

The computerized information management system, which must protect personal information appropriately, is essential for using these techniques effectively.

5. Collaboration in tuberculosis outbreaks: Masanobu FUJIOKA, Masahiro KATO (The Health and Public Welfare Department of Aichi Prefecture)

Effective control of TB outbreaks requires the collaboration of many partners. Program evaluation of the examination of contacts (non-household) in settings at risk for the outbreak was conducted by review of TB management records in public health centers (PHCs) in Aichi prefecture from 1997 to 1999. The examination was carried out in 390 groups that belonged to various workplaces, schools, hospitals and so on. 105 (26.9%) out of 390 groups were investigated in collaboration with two or more PHCs. The necessity of collaboration with other prefectural PHCs had increased. Methods of the examination and collaboration patterns varied according the kind of facilities to which contacts belonged. Aichi prefecture published the manual for prevention and control of TB in health care facilities in 1998, since when the collaboration of hospitals and PHCs was promoted. PHCs will hold the key to successful collaboration in outbreak investigation of TB.

**Key words:** Outbreak of tuberculosis, Collaboration, Public health center, RFLP analysis, Multi-drug resistant tuberculosis

**キーワード:** 結核集団感染, 関係機関連携, 保健所, RFLP分析, 多剤耐性結核

はじめに

我が国で結核集団感染事例の詳細が学術雑誌に初めて報告されたのは、1937年であった<sup>1)</sup>。その後、集団感染の報告は10年間に数例程度であったが、1970年代から

増加の兆しがみられ、80年代に入って急増した。結核罹患率の順調な低下とともに、国民の結核既感染率は、若年者だけでなく中高齢者でも低下したことを背景に、最近の集団感染は中高齢者をも巻き込む形で発生するようになった。1990年以降は、学校(小・中・高校、大学

など)のほか、病院、老人ホーム、刑務所、日雇い労働者の簡易宿泊施設(サウナ等の一部を含む)、および様々な事業所で発生するようになった。特に1997年以降は、厚生省への報告が毎年40件以上に膨らみ、同省による「結核緊急事態宣言」の引き金となった。

このような深刻な状況を受けて、本シンポジウムでは、結核集団感染対策に関する最近の問題点を明らかにするとともに、今後の集団感染対策を効果的に実施するための提案づくりをめざして討論を行った。もちろん、集団感染が発生してから対策よりも、「集団感染をいかに防ぐか?」が重要なので、発生予防と拡大防止を念頭に置いて、以下の発表と討論が行われた。

### 1 中学校における結核集団感染

楠瀬美枝・豊田 誠(高知市保健所)

中学校における比較的大規模な結核集団感染事例<sup>2)</sup>の経験をもとに、その背景要因や今後の課題を考察した。初発患者(感染源)は、中学3年の女子生徒で、bII 2、喀痰塗抹ガフキー6号、感染危険度指数12で発見された。717人の接触者を定期外集団検診の対象としてフォローした。ツベルクリン反応検査では、中学3年生徒・同クラブ生徒で2峰性分布を認め、155人に化学予防を指示した。初発患者登録後2年後までに、接触者から31人の患者が発見された。培養陽性は8人で、これらの菌株のRFLPパターンは、すべて初発患者と一致した。

初発患者の診断の遅れが6カ月と長かったことに加え、初発患者の感染力が最も強い時期が冬季であり、換気が不十分な教室で長時間の接触があったことが、大規模な集団感染につながったと考えられた。また、同クラスの感染率が90%と非常に高く、接触が極めて軽微な1年生でも発症が見られることから、初発患者はHighly Infectious Caseと考えられた。

3年生徒と教職員の中で、ツ反発赤30mm以上であった者は129人いた。このうち105人は化学予防を受けたが、残りの24人は年齢が30歳を超えていた等の理由で、化学予防を受けなかった。その後のフォローで、化学予防を受けた105人からは2人(1.9%)の発病が認められたのに対し、化学予防を受けなかった24人からは6人(25.0%)の発病が認められた。30歳代の接触者にもツ反検査を実施し、化学予防を検討する必要があると考えられた。

化学予防中に発病した2人のうち1人は、化学予防を開始してから3カ月半後にrII 1、喀痰塗抹ガフキー7号で発見され、薬剤感受性試験の結果INH 5  $\mu\text{g/ml}$  耐性であった。RFLPパターンは初発患者ならびに他の7名の培養陽性患者と一致したが、他の患者の薬剤感受

性試験結果は初発患者を含めすべてINH 感性であり、化学予防中にINH 耐性を獲得して発病したと考えられた。

### 2. 事業所における結核集団感染

末安禎子・田上祥子・渡辺 尚・  
力丸 徹・大泉耕太郎

(久留米大学第一内科)

我が国では最近、学校等における結核集団感染だけでなく、中高齢者を巻き込んだ集団感染が事業所や病院などで発生している。これは、結核患者の減少に伴い成人における未感染者が中高齢層でも増加したことによると考えられている。働き盛りの世代でも、職場等でひとたび感染性結核患者が発生すると集団感染が起こりえる状況にあり、その予防と患者発生時の的確な対応が不可欠と考えられる。これらの現状を踏まえて、1987年1月より2000年11月までに検索可能であった我が国の事業所における集団感染事例18例の文献的考察を行い、集団感染の傾向と問題点を発生要因と発生時の対応にわけて検討した。

発生要因では、初発患者の診断の遅れが7割以上にみられ、結核未感染者集団における早期発見の重要性を示唆するものであった。その他の要因として、初発患者のある程度の排菌量、多くの人と接する仕事、広い交際範囲、迅速進展例の存在、日頃の健康管理体制の問題、密閉された空間や空調の不備などの職場環境があげられた。集団感染発生時の問題点としては、接触者検診の不備と化学予防の不徹底があげられた。

以上より、集団感染の予防策として、健康管理の徹底、検診の質の向上、住民や産業医への啓発、職場環境の改善が重要であると考えられた。発生時の対応策としては、感染危険度や周囲との接触状況に基づいた検診範囲、化学予防の決定、十分な期間にわたる追跡、患者教育、服薬指導が必要と考えられた。また、予防および患者発生時の対応の双方において、保健所と事業所、産業保健推進センター、産業医、および医療機関等の連携が重要である。

### 3. 多剤耐性結核菌による集団感染

佐々木結花(国立療養所千葉東病院呼吸器科)

多剤耐性結核菌による集団感染事例<sup>3)</sup>を経験した立場から、今後の予防対策等について考察した。初発患者は48歳の男性。職業は自営業で、近医にて胸部異常影および喀痰塗抹検査で抗酸菌陽性(ガフキー9号)を指摘され、当院へ紹介入院となった。入院後、PZAを含む初

期強化短期化学療法を開始したが自己退院となり、その後、INH、RFP、SMに対し薬剤耐性を認めた。治療を感性薬剤に変更したものの不規則受診となり、全薬剤耐性にいたり、自宅で大量咯血し死亡した。さらに、この初発患者と数年来の麻雀仲間だった5人が新たに結核と診断された。この5人中4人はRFLP分析および薬剤耐性パターンから、初発患者からの感染が証明された。初発患者は、発病後咳嗽を有しながらも狭い雀荘で仲間と麻雀を続けたことが集団感染の背景となった。

我が国における多剤耐性結核菌による集団感染事例は、本事例を含め3件が報告されているのみである。しかし、1997年の結核化学療法研究協議会の調査によれば、我が国における多剤耐性結核菌の頻度は、初回治療例で0.8%、再治療例で19.7%、全体では3.0%であり、決して低率とはいえない。現在行うべき多剤耐性結核菌対策として、新しい治療薬剤が開発される以前には、耐性菌を作らないこと、多剤耐性菌患者が発病した場合には、接触者の発病予防を確実にを行うという予防対策が最重要であると考えられる。そのためには、最も強力かつ有効な化学療法を施行し、治療を成功させ中断を防ぐためにDOT (Directly Observed Therapy) など新しい対策の普及を図る必要がある。また、医療機関と保健所の協力が不可欠である。発病した患者が薬剤耐性結核であった場合、医療機関は保健所に薬剤感受性試験の結果を早急に連絡し、保健所は患者の接触者の把握を細大漏らさず行い、化学予防について有効薬剤に変更することを医療機関と協議し、接触者の管理を十分行うなどの発病予防対策を可能なかぎり連携して行うべきである。

我が国では現在、多剤耐性結核は結核対策上の1つの問題にすぎないが、今後の対応によっては、結核対策における最大の問題に発展する可能性がある。耐性結核患者の発病予防策が最重要であり、通常の薬剤耐性のない結核患者における確実な治療成功が薬剤耐性結核対策の第一歩であることを念頭に置く必要がある。

#### 4. 集団感染の分子疫学的検討からみた今後の課題 高橋光良 (結核予防会結核研究所)

結核菌ゲノム内の挿入配列 IS6110 をプローブに用いた RFLP 分析は、その活用範囲が広がるとともに、結核の発病論や疫学の分野に重要な知見をもたらしている。たとえば本法は、結核の集団発生における感染源や感染経路の解明などで大きな役割を果たしてきた。これにより、同一感染源からの感染であるにもかかわらず複数の都道府県あるいは保健所間にまたがって患者が散発したために気付かれない場合があった広域型集団発生などの、いわゆる「隠れた集団感染」を早期に探知することがで

きる。また、検査室における結核菌検体の cross-contamination などによる「偽の集団感染」なども、本法を用いて証明できる。RFLP 分析は、成人型結核症の発病論、すなわち内因性再燃と外来性再感染を区別するのにも活用できる。昔に比べて結核罹患率が減少し、年間感染危険率が大幅に低下した我が国では、成人（特に中高齢者）の2次結核症の大部分は、古い感染の再燃によるものと思われていた。しかし、RFLP 分析を用いた最近の集団感染事例の研究によれば、成人型結核症の発病論における外来性再感染の意義が、これまで思われていた以上に大きいことが示唆されている。

また、我が国では大都市を中心に、外国人の結核患者で薬剤耐性菌感染例の報告が目立ってきた。この場合、耐性菌の由来が問題となるが、世界各国での IS パターンと spoligotyping の特異性を組み合わせた分析により耐性菌株のルーツを探り、伝搬経路をモニタリングすることも可能となるであろう。

このような新しい技術を結核の疫学研究や患者管理の面で効果的に活用するには、コンピュータによる情報管理が不可欠である。その場合、個人情報保護に関する国の法律（案）や各地方自治体の条例等を踏まえた適切な対応が必要である。

#### 5. 集団感染における関係機関の連携

藤岡正信・加藤昌弘 (愛知県健康福祉部)

結核集団感染が疑われた時の定期外検診やその事後管理では、関係機関との連携が大切である。この連携について、1997年から1999年までに愛知県（名古屋市を除く）で実施された定期外集団検診の記録をもとに現状調査を行った。集団感染対策として実施した定期外集団検診の件数は、発端患者362名に対し390件であった。この患者数は、3年間の新登録患者全体の8.4%であった。定期外検診の内訳は、事業所205件、病院等114件、老健・特養などの施設33件、学校26件などであった。

保健所間の連携は105件（26.9%）で行われており、県内の保健所と57件、名古屋市と39件、県外と9件であった。定期外集団検診の実施方法は所属によって異なり、事業所、学校では保健所実施が多かった（事業所72.7%、学校69.2%）。これに対して病院では、自施設での臨時検診が69.3%を占め、老人保健施設などの施設では各種の方法が組み合わせられ、保健所実施は24.2%と少なかった。

患者発生時の保健所への事前相談は65件にみられた。この件数は、1997年と1998年には各14件であったが、1999年では37件と増加した。一方、病院で行われた114件の定期外集団検診では、実施方法などで65件（57.0

%)に保健所の関与があり、1997年は5件であったが、1998年と1999年には各30件と増加していた。この原因を考えると、前者では1999年に「結核緊急事態宣言」が行われたこと、後者では愛知県が医療機関向けに「結核院内感染対策マニュアル」を配布したことと時期が一致しており、関連すると考えられた。しかし、所属として取り組む必要のある対策委員会や事前・事後の説明会の開催は少なく、学校の50.0%を除き他の所属では10%前後と低率であった。

さらに、演者が2000年度に経験した小学校と事業所の2事例の経験を報告し、保健所の役割を考察した。より良い連携を作るには、保健所は疑わしい事例を把握した時に、対象所属の責任者に積極的に働きかけることが重要と考えられた。

### ま と め

本シンポジウムの各演者の発表内容には、次の3つの視点が含まれていた。(1)最近の集団感染事例の分析に基づく新たな課題とその解決策の提案。(2)集団感染対策における地域・職域を含めた関係機関の相互連携に関する提案。(3)集団感染の予防および発生時の対策に有用と思われる新しい技術(分子生物学的技術など)の応用例と将来展望。

特に議論的になったのは、(1)最近の集団感染事例の背景にある「予防可能な要因」の分析、(2)多剤耐性結核による集団感染対策などの差し迫った問題への対応、(3)接触者の把握や定期外検診の実施にあたっての「保健所」の役割の強化と関係機関との協働の促進、および(4)RFLP分析(結核菌DNA指紋検査)の有用性とこれを集団感染対策に活用したことによってわかってきた新たな知見などである。

各演者と総会参加者を含めた全体討論では、ツベルクリン反応検査による「感染」の診断方法に関する疑問の声が寄せられた。確かに我が国では、BCG接種を乳幼児(初回接種)のほか、小・中学生(再接種)にも広く実施しているため、ツベルクリン反応検査によって個々

人の結核感染の有無を診断するのは困難である。測定方法の見直し(硬結径の測定)を求める意見もあったが、根本的な解決法ではない。この検査に勝る新たな検査法が未だに実用化されていないので、実際の集団感染対策では、感染の診断確率を高めるための工夫が必要である。例えば、「個別」のツベルクリン反応検査成績だけでは感染の診断は不可能であるが、接触者検診等のツベルクリン反応成績を「集団」として疫学的に分析すれば、「集団感染の有無」の診断はかなり可能である。また、その診断確率を高めるための工夫として、医療従事者等のハイリスク者に対しては、採用時等の二段階ツベルクリン反応検査などが奨励されている。

このほかに、対応が難しい問題として、「多剤耐性結核患者を発端とした集団感染対策で、感染が疑われた者に対する化学予防をどのように行うか?」に関する質疑応答があった。また、結核菌の遺伝子学的検査等によって、患者がいわゆる Highly Infectious Case か否かを判定できるようになるか?といった今後の展望に関する議論も行われた。いずれも結論を導くまで議論を深めることはできなかったが、結核集団感染を取り巻く諸課題とその解決策に関する提案を、参加者の多くが共有できたであろう。我が国では今後もしばらくの間、結核集団感染の報告が多いと思われるが、予防のための新しい技術の開発とその活用を促進するとともに、それぞれの集団感染事例で予防可能な要因を分析して、解決策の提案づくりを継続することが重要と思われる。

### 文 献

- 1) 新井英夫: 児童結核と其伝染源の研究, 日本公衆保健協会雑誌, 1937; 12月号: 1-24.
- 2) 豊田 誠, 森岡茂治: 高知市中学校における結核集団感染, 結核, 2001; 76: 625-634.
- 3) 佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 他: 中高年者を中心に生じた多剤耐性結核菌による集団感染事例, 結核, 1999; 74: 549-553.