

原 著

高知市中学校における結核集団感染
—感染要因と化学予防の効果に関する検討—

豊田 誠 森岡 茂治

高知市保健所

TUBERCULOSIS OUTBREAK IN A JUNIOR HIGH SCHOOL IN KOCHI CITY
—Studies on Factors Relating to Extent of Tuberculosis Infection
and the Efficacy of Isoniazid Chemoprophylaxis—

*Makoto TOYOTA and Shigeharu MORIOKA

*Kochi City Health Center

A 15-year-old girl, third-grade student of a junior high school (the index case) was found to have smear-positive, cavitory pulmonary tuberculosis. Contact investigation was conducted, including tuberculin skin test and chest X-ray examinations over 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 index case, a total of 31 tuberculosis patients were newly diagnosed, and out of them 8 were culture positive and restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis of the 8 strains and that of the index case demonstrated an identical pattern. A delay in diagnosis of the index case and poor ventilation of the classrooms were attributable to this rather large outbreak. In addition the source case seems to be highly infectious, because transmission following only sporadic contact was documented.

Among the third-grade students and school staff, 129 persons were strongly-positive reactors to tuberculin skin test. Out of them one hundred five persons completed isoniazid chemoprophylaxis of recommended six months, and the others didn't receive chemoprophylaxis because most of them were aged above 30 years. All of them were followed up for 2 years after the detection of the index case, and out of 105 persons who received chemoprophylaxis, 2 cases (1.9%) were newly diagnosed as tuberculosis, while out of 24 persons without chemoprophylaxis, 6 cases (25%) developed tuberculosis.

Key words: Tuberculosis outbreak, Junior high school, Contact investigation, Highly infectious case, RFLP analysis, Chemoprophylaxis

キーワード：結核集団感染，中学校，接触者検診，Highly infectious case, RFLP 分析, 化学予防

*〒780-0850 高知県高知市丸ノ内2-4-1

*2-4-1, Marunouchi, Kochi-shi, Kochi 780-0850 Japan.
(Received 23 Feb. 2001/Accepted 22 Jun. 2001)

はじめに

わが国での結核集団感染事例は1980年以降急増しており、最近では学校だけではなく病院や事業所など成人集団での発生も目立ち、事例も多様化している¹⁾。

結核集団感染が疑われる場合の保健所の具体的な対応は、「定期外健康診断ガイドライン」²⁾に詳細に示されており、2000年にはこれに改訂を施した「結核の積極的疫学調査」³⁾が示されている。

高知市保健所では、中学校において発病者31人、化学予防対象者153人にのぼる大規模な結核集団発生を経験した。その事例の対応の経過と発病状況を報告する。そして、大規模な集団感染となった要因について、地域で発生した集団感染を総説したRaffalli⁴⁾が指摘した要因、感染源患者の感染性の要因、感染源患者の発病・重症化予防について阿彦が提唱した「予防可能例」⁵⁾の視点からの要因といった多面的視点から考察する。また、集団感染発生時の定期外健康診断の目的として、発病予防と早期発見が挙げられるが、ツベルクリン反応検査による感染者の早期発見時期と判定基準、化学予防による発病予防効果、胸部X線検査による早期発見効果について検討したので報告する。

集団感染の経過

(1) 初発患者

初発患者は高知市内の中学3年女子生徒で、1998年8月は発熱により、また、10月は胸痛により近医を受診するが胸部X線検査は実施されなかった。12月上旬より咳が出現し、12月中に同じ近医を2度受診し投薬を受けるが、胸部X線検査は実施されなかった。咳は次第に激しくなっていたが、学校の授業や課外クラブには休まず出席し、学習塾、小学生を中心のスポーツクラブの指導、保育園での保育実習（接触1時間程度）にも参加していた。

1999年1月28日に、血痰を主訴に他の医療機関を受診し、肺結核と診断され、専門病院を紹介されて即日入院となった。入院時の胸部X線写真（Fig. 1, 2）では、左上肺野を中心に空洞を伴う浸潤影を認め、学会分類はbII 2、喀痰塗抹ガフキー6号で、その後の薬剤感受性試験ではINH, RFP等への薬剤耐性は認められなかった。

初発患者のツベルクリン反応検査（以下、ツ反）・BCG歴は、乳児期にツ反陰性でBCGを接種していた。小学1年のツ反は発赤径6mmで疑陽性としてBCG接種はされなかった。中学1年のツ反は発赤径48mmであったが、副反応として硬結、二重発赤は記録されておらず、弱陽性で学校医から精密検査の指示もなかった。

(2) 接触者検診の結果

定期外集団検診の実施方法は、接触の濃厚な順に同心円状に実施した。

同居家族の直後の胸部X線検診では、結核患者は認められなかった。同クラス生徒、合同授業クラス生徒等を対象にした直後の胸部X線検査では、同クラス生徒より肺結核患者1人、合同クラス生徒より肺門リンパ節結核1人を発見した。そのため、胸部X線検査をその他の3年生徒と教師全員に拡大したが、新たな患者は発見

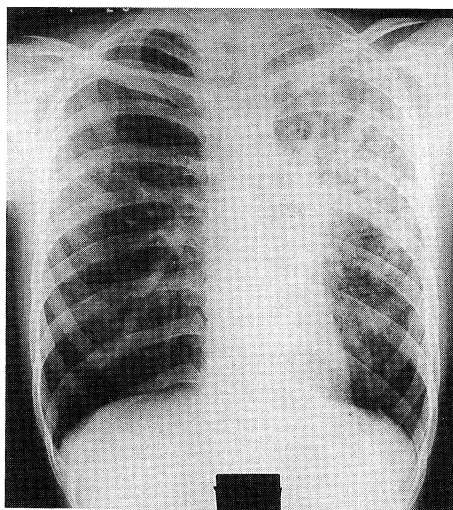


Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission

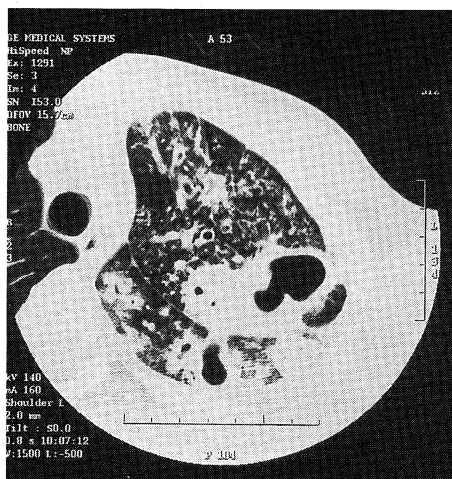


Fig. 2 Chest CT scan obtained on admission

されなかった。

2カ月後のツ反は、保健所職員が中学校に向かいに行き、一般診断用ツベルクリンを用い、判定者間のばらつきを防ぐために、基本的に保健所の特定の医師1人が判定を行った。まず同クラス生徒、合同授業クラス生徒等を対象にツ反を実施したところ、101人の被判定者の71人(70.3%)が強陽性で、水疱9人、出血9人、リンパ管炎1人、壊死1人を認めるなど、非常に強いツ反を示す者が続出した。発赤長径の分析の結果では、Fig. 3に示すように同クラス生徒の発赤径分布は40 mm台をピークに1峰性、合同クラス生徒等の発赤径分布も2峰性の分布を認めた。また、中学の定期検診のツ反成績と比較した結果でも、Fig. 4に示すように前回よりツ反の大きさが増大した者が多く、非常に強い結核感染が考えられた。このため対象をその他の3年生徒に拡大したが、この集団でも2峰性の発赤径分布を認め集団感染が考えられた。さらに対象を1, 2年生徒に拡げ10 mm台をピークの1峰性の分布を認め、学外の接触者のツ反でも2峰性の分布が認められなかったため、対象をこの範囲までとした。

2カ月後の検診を契機に、家族から2人、化学予防紹介者の中で化学予防開始前の胸部X線検査にて陰影を認め結核発病として発見された者9人、直後の胸部X線検査で経過観察されていた者1人、計12人が結核患者として治療開始となった。この12人以外に30歳未満の者でTable 1の基準を満たし感染が疑われた155人を化学予防の対象者として医療機関に紹介した。ツ反が陽性でかつ化学予防紹介とならなかった479人と30歳以上でツ反を希望しなかった22人の計501人を経過観察とした。ツ反が陰性であった47人については2カ月後検診で対応終了とした。

化学予防の服薬については、紹介直後、2カ月後、4カ月後に保健所保健婦が本人、保護者に連絡し、服薬状況を確認し、継続服薬の指導を行った。また化学予防申請のあった医療機関へも保健所が個別に連絡をとり、医療機関への受療脱落者についてはそのつど保健所へ情報をもらい、保健所から対象者と保護者へ服薬継続の指導をする態勢をとった。

2カ月後の検診終了から6カ月後の検診までの間に経過観察者の中から、有症状受診で3人の結核患者が発見された。6カ月後の胸部X線検査では、経過観察者から6人、化学予防中の者から1人の結核患者を発見した。12カ月後の胸部X線検診では、経過観察者から5人、化学予防中の者から1人の肺結核患者を発見した。18カ月後の胸部X線検査では、経過観察者から1人の結核患者を発見した。24カ月後の胸部X線検査では、患者は発見されなかった。

24カ月後の検診終了までに、計717人を対象に検診を実施し、発見患者31人、化学予防対象者153人におよぶ大規模な結核集団感染となった。初発患者との接触状況別の発病率、感染率をみると、Table 2に示すようにに初

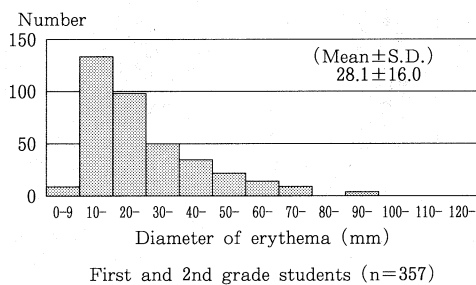
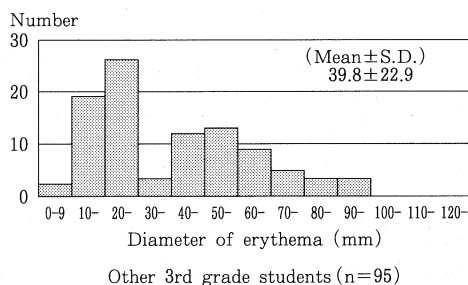
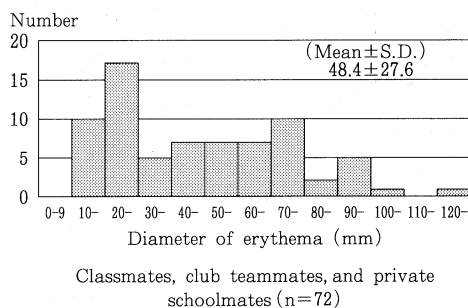
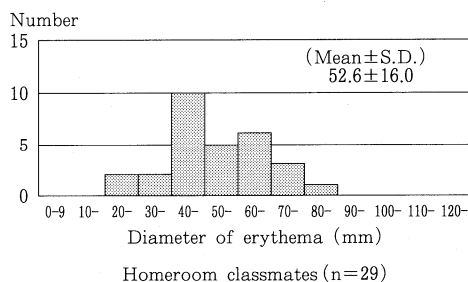


Fig. 3 Frequency distribution of erythema in the tuberculin skin test by exposure group

発患者との接触が濃厚なグループほど、発病率、感染率ともに高くなっていった。初発患者の発見までの経過、ならびに接触状況別の患者発見経過を Fig. 5 に示した。初発患者発見 2 カ月後までの検診では、接触の濃厚であった家族、同クラス、合同クラス等から発見された患者が多く、それ以降は接触がより少ないグループからも発病

が散発していた。

発病患者の一覧を Table 3 に示した。31 人の発病形式は、肺結核が 27 人、結核性胸膜炎が 2 人、肺門リンパ節結核 2 人であった。菌検査結果は、喀痰塗抹陽性 1 人、その他の結核菌陽性 9 人、菌陰性 21 人であったが、全員感染危険度指数は 0 のうちに発見されていた。また、培養陽性であった者 8 人の RFLP パターンは、初発患者と基本的に一致し、同一菌株による感染・発病と確認できた。

(3) 化学予防有無別の発病状況の比較

今回の事例では、30 歳未満の接触者には初発患者登録 2 カ月後にツ反を行い、感染が疑われる者には化学予防を指示した。30 歳以上の教員に対しては希望者にはツ反を実施したが、ツ反の強い者にも化学予防の指示はせず、有症状受診と X 線検診による経過観察とした。そこで接触状況、ツ反発赤径がほぼ同じ接触者を対象として、化学予防の有無別に 2 カ月後検診以降の発病率を比較し、化学予防の効果を検討した。

対象者は、初発患者登録 2 カ月後のツ反時点で、ツ反発赤径 30 mm 以上でかつ非発病者であった 3 年生徒、同クラブ生徒、教諭計 129 人。対象者の化学予防紹介状況と初発患者登録 2 カ月以降の発病の状況を Table 4 に示した。年齢別の発病率は 30～39 歳の教員で 50% と高かった。110 人の化学予防指示者のうち、当初より保護者の判断で服薬しなかった 4 人と、発疹のため化学予防を中断した 1 人を除いた 105 人を「化学予防あり」とした。30 歳以上のため化学予防を指示されなかった 14 人、ツ反は 30 mm 以上であったが Table 1 の基準を満たさなかったため化学予防を指示されなかった 4 人、2 カ月後ツ反の直前に風疹の予防接種を受けたためその後定期外健診委託医療機関でツ反を受け、Table 1 の基準を満たしていたが委託医療機関からは化学予防の指示がなかった 1 人、前述の化学予防を指示したが服用しなかった 5 人の計 24 人を「化学予防なし」とし、2 カ月後のツ反の平均発赤径とその後の発病率を比較した。

Table 5 に示すように「化学予防あり」の平均発赤径は 60.7 mm と、「化学予防なし」の 52.0 mm に比べ有意に大きかった。2 カ月以降の発病率は、「化学予防あり」は 1.9% と、「化学予防なし」の 25.0% に比べ有意に低かった。

考 察

(1) 集団感染の要因について

わが国の結核集団感染の定義¹⁾は、「同一の感染源が、2 家族以上にまたがり、20 人以上に結核を感染させた場合をいう。ただし、発病者 1 人は 6 人が感染したのものとして感染者数を計算する」となっており、1993 年以降こ

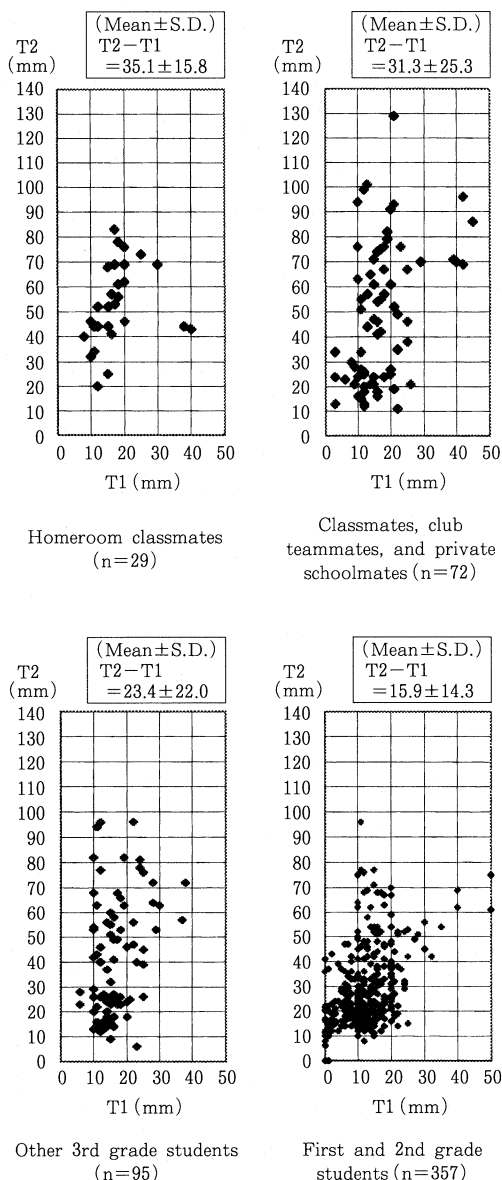


Fig. 4 Comparing tuberculin skin test by exposure group. T1 is a diameter of erythema in the previous test. T2 is a diameter of erythema in the contact investigation.

Table 1 Candidates for chemoprophylaxis by exposure group

Exposure group*	Diameter of erythema of tuberculin skin test (mm)
Homeroom	$T2 \geq 30$
Classmate	$T2 \geq 30$ and $[T2 - T1] \geq 20$
Other 3rd	$T2 \geq 30$ and $[T2 - T1] \geq 20$
First and 2nd	$T2 \geq 50$ and $[T2 - T1] \geq 30$, or $T2 \geq 60$

T1 is a diameter of erythema in the previous test.

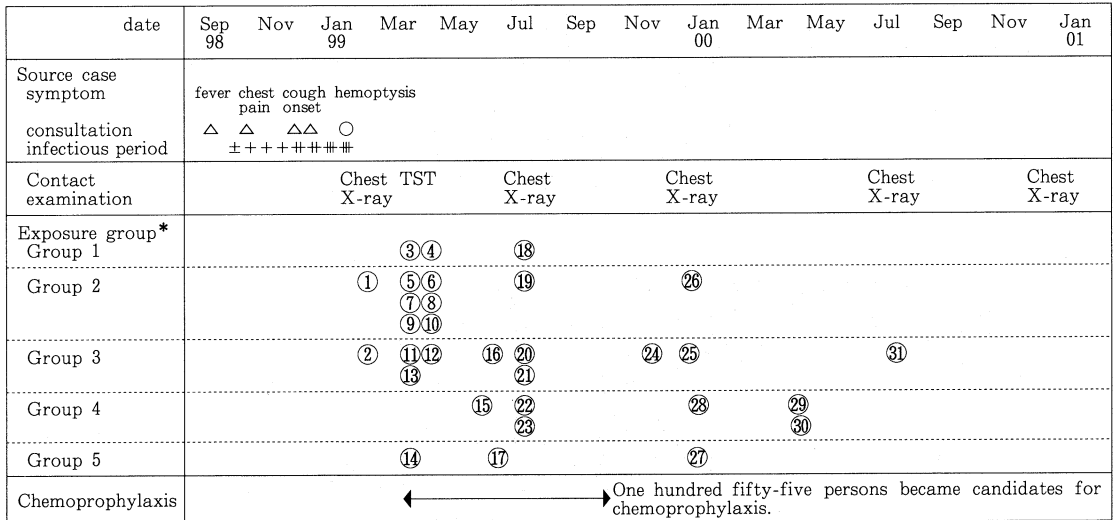
T2 is a diameter of erythema in the contact investigation.

* Definition of exposure groups: Homeroom, homeroom classmates; Classmate, classmates, club teammates, private schoolmates; Other 3rd, other 3rd grade students; First and 2nd, 1st and 2nd grade students.

Table 2 Rate of suffering infections and cases by exposure group

Exposure group*	No. of tested a	No. of chemo- prophylaxis b	No. of cases c	Rate of infections (b+c)/a	Rate of cases c/a
Group 1	3	0	3	100.0%	100.0%
Group 2	30	18	9	90.0	30.0
Group 3	97	49	10	60.8	10.3
Group 4	140	47	6	37.9	4.3
Group 5	447	39	3	9.4	0.7
Total	717	153	31	25.7	4.3

* Definition of exposure groups: Group 1, household; Group 2, homeroom classmates; Group 3, classmates, club teammates, private schoolmates, or teaching staff who taught source case; Group 4, other 3rd grade students, or teaching staff who didn't teach source case; Group 5, 1st and 2nd grade students, or contacts out of junior high school.



△ Visited clinic

○ Diagnosis made and case number are identical in table 3 TST, Tuberculin skin test

* Definition of exposure groups: Group 1, household; Group 2, homeroom classmates; Group 3, classmates, club teammates, private schoolmates, or teaching staff who taught source case; Group 4, other 3rd grade students, or teaching staff who didn't teach source case; Group 5, 1st and 2nd grade students, or contacts out of junior high school.

Fig. 5 Source case history and diagnosis of outbreak-related cases

Table 3 Characteristics of outbreak-related cases

Case No.*	Age	Sex	Exposure	Diameter of erythema Contact #	Diagnosis †	Type of tuberculosis	Mode of detection	Bacteriological findings	TST or chemoprophylaxis
1	15 years	Female	Homeroom	—	44 mm	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Before TST
2	15 years	Female	Classmate	—	55 mm	Hilar adenitis	Contact exam.	Negative	Before TST
3	18 years	Male	Household	46 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	LCR positive	Before chemoprophylaxis
4	57 years	Male	Household	—	44 mm	Pulmonary	Contact exam.	Culture positive	Without TST
5	15 years	Female	Homeroom	52 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Culture positive	Before chemoprophylaxis
6	15 years	Male	Homeroom	56 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Before chemoprophylaxis
7	15 years	Female	Homeroom	44 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Before chemoprophylaxis
8	15 years	Female	Homeroom	32 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Before chemoprophylaxis
9	15 years	Female	Homeroom	78 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Culture positive	Before chemoprophylaxis
10	15 years	Female	Homeroom	69 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Before chemoprophylaxis
11	32 years	Female	Teacher	—	50 mm	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Before TST
12	15 years	Female	Classmate	61 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Before chemoprophylaxis
13	15 years	Female	Classmate	129 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Before chemoprophylaxis
14	13 years	Female	Other grade	76 mm	—	Hilar adenitis	Contact exam.	Negative	Before chemoprophylaxis
15	36 years	Female	Teacher	65 mm	—	Pleuritis	Visited clinic	Negative	Without chemoprophylaxis
16	16 years	Female	Classmate	24 mm	18 mm	Pleuritis	Visited clinic	Negative	Without chemoprophylaxis
17	13 years	Female	Other grade	22 mm	8 mm	Pulmonary	Visited clinic	Culture positive	Without chemoprophylaxis
18	55 years	Female	Household	—	38 mm	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Without TST
19	15 years	Male	Homeroom	44 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Smear positive	During chemoprophylaxis
20	13 years	Female	Teammate	16 mm	35 mm	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Without chemoprophylaxis
21	35 years	Female	Teacher	46 mm	52 mm	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Without chemoprophylaxis
22	15 years	Male	Other 3rd	26 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	PCR positive	Without chemoprophylaxis
23	15 years	Female	Other 3rd	37 mm	52 mm	Pulmonary	Contact exam.	Culture positive	Without chemoprophylaxis
24	34 years	Male	Teacher	57 mm	50 mm	Pulmonary	Contact exam.	Culture positive	Without chemoprophylaxis
25	31 years	Female	Teacher	57 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Without chemoprophylaxis
26	16 years	Male	Homeroom	44 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	During chemoprophylaxis
27	14 years	Female	Other grade	14 mm	25 mm	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Without chemoprophylaxis
28	16 years	Male	Other 3rd	23 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Without chemoprophylaxis
29	16 years	Female	Other 3rd	6 mm	33 mm	Pulmonary	Contact exam.	Culture positive	Without chemoprophylaxis
30	37 years	Male	Teacher	83 mm	34 mm	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Without chemoprophylaxis
31	16 years	Male	Private school	25 mm	—	Pulmonary	Contact exam.	Negative	Without chemoprophylaxis

* Case No. are identical in fig. 5

† Contact, tuberculin skin test in contact examination

‡ Before TST, who was diagnosed before undergoing tuberculin skin test of contact examination

§ Before chemoprophylaxis, who was candidate for chemoprophylaxis and being diagnosed before starting chemoprophylaxis

¶ Without TST, who was diagnosed without undergoing tuberculin skin test of contact examination

‡ Without chemoprophylaxis, who was diagnosed during being followed up after undergoing tuberculin skin test of contact examination

§ During chemoprophylaxis, who was diagnosed during receiving chemoprophylaxis

§ Diagnosis, tuberculin skin test on diagnosis

Table 4 Number of candidates for chemoprophylaxis and cases among 3rd grade students, club teammates, and teaching staff.

	No. of tested *	No. of chemo-prophylaxis	No. of cases #	Rate of cases
Teacher aged less than 30 years	3	3	0	0%
Teacher aged 30-39 years	10	0	5	50
Teacher aged more than 40 years	4	0	0	0
Trird grade students and club teammates	112	107	3	3
Total	129	110	8	6

* Persons whose diameter of erythema in tuberculin skin test in contact examination ≥ 30 mm

Cases who were diagnosed while being followed up after tuberculin skin test

Table 5 Comparison of rates of cases in receiving and not receiving chemoprophylaxis

	No. of subjects	Erythema Mean \pm S.D.	No. of cases	Rate of cases
Receiving chemoprophylaxis	105	60.7 \pm 17.2	2	1.9%
Not receiving chemoprophylaxis	24	52.0 \pm 15.7	6	25.0
Total	129	59.0 \pm 17.2	8	6.2

Erythema: Diameter of erythema of tuberculin skin test in the contact investigation (mm)

+ $p < 0.05$ (t-test) ** $p < 0.01$ (Fisher's exact test)

の定義に相当する集団感染が発生した場合には、保健所から都道府県・政令市の担当部局を通じて、厚生省に報告されることになった²⁾。高知市中学校の発病者31人、化学予防対象者153人という規模は、2000年4月までに厚生省へ報告された175の集団感染報告事例³⁾の中で発病者数、化学予防対象数とも最大であった。学校を発生場所とする集団感染事例としては、発生3年後までに46人の発病をみた北海道の中学の事例⁶⁾や、30人が発病した千葉の高校の事例⁷⁾に匹敵する、わが国では最大規模の集団感染事例である。

集団感染の発生要因として Raffalli⁴⁾は、①多数の未感染者がいること、②排菌陽性者の存在、③過密あるいは換気不全、④長時間の接触、⑤診断の遅れが共通して存在していることを指摘している。今回の事例でも、初発患者は喀痰塗抹ガフキー6号で、かつ咳が激しくなった時期が冬期のため、換気がほとんど行われない教室、校舎で、大部分が結核未感染の生徒、教員と長時間の接触があり、大規模な集団感染につながったと考えられる。

一方、塗抹陽性患者の中で集団感染の感染源となるのは2%程度にすぎず¹⁾、最近の RFLP 法を用いた研究の結果から、ごく少数の極めて感染性の強い患者が感染

源となり、多数の2次患者発生の原因となっている可能性が指摘されている⁸⁾。結核は飛沫核感染あるいは空気感染といわれる感染様式で感染する⁹⁾が、結核患者が飛散させる飛沫核の濃度は大きく異なっており、飛沫核の飛散が少なく1時間当たりの周囲への感染危険性が1/600程度の患者から、飛沫核を濃厚に飛散させ1時間での周囲への感染危険性が1/4と高い患者まで幅がある¹⁰⁾。わが国では、高松¹¹⁾が病院で極めて軽微の接触で感染、発病を起こした事例を Highly Infectious Case として報告している。

Highly Infectious Case が学校で起こした集団感染事例としては、アメリカの中学校で13歳の女子生徒が200人以上に感染させた事例¹²⁾や、1年間に有症状であった肺結核と喉頭結核を合併した大学生が感染源となった集団感染事例¹³⁾が知られている。これらの事例に共通する特徴をあげると、周囲への感染率が非常に高く、感染源と接触が濃厚なグループほど感染率が高いが、初発患者の使用後の教室を利用したという間接的な接触や、数時間だけの軽微な接触でも感染が起こっている。高知市中学校の事例でも、接触の濃厚な同クラス生徒では90%の感染率が認められ、直接接触のないその他の3年生徒でも集団感染が起こり、普段は別校舎にいて音楽室

を利用するときだけ3年生の校舎に入る1年生徒からも発病者が出ていることから、初発患者は Highly Infectious Case に該当すると考えられる。このような場合には、通常考えられるより広範囲に感染や発病が起こる可能性があることから、取り得る限りの幅広い対応も考慮すべきと思われる。

また、大規模な集団感染の要因として、環境要因、初発患者の病状のほかに、結核菌の virulence に言及している報告^{14) 15)}もある。このことに関して、最近 CDC 1551 株により発生した、大規模な結核集団感染事例の報告があり、接触者のツ反陽性率が非常に高く、屋外の軽微な接触者でも高率にツ反陽性が観察されたことから、当初 CDC 1551 株の virulence が言及された¹⁶⁾が、その後の研究で菌の virulence は否定され菌の transmissibility によると指摘されている¹⁷⁾。高知市の集団感染事例でも、2次発生患者のほとんどが軽症のうちに発見され、治療経過も通常と変わらないことから、大規模な集団感染は菌の transmissibility の高さによるものと考えられる。

Raffalli⁴⁾は、結核集団感染の多くは結核対策の基本的な対応がなされれば、発生を防げるか最小限に食い止められることを指摘しており、学校の集団感染事例でも診断の遅れや診断確定後の不適切な対応が大規模な集団感染の拡大につながった例が報告されている¹⁸⁾。わが国では、阿彦がこのような例を「予防可能例」と定義して、新しい結核対策の評価法として提案している⁵⁾。高知市の事例をこの「予防可能例」の視点から検討すると、学校の「定期健診事後管理の不徹底」と、「診断の大幅な遅れ」の2つの項目に該当すると考えられた。

初発患者のツ反結果は、小学1年生で発赤径が6mmであったものが、中学1年には発赤径48mmと増大していることから、小学生のいずれかの時期に感染した可能性が高いと考えられた。初発患者の感染源の追求については、初発患者が小学生時代の結核登録患者の情報を検討したが、感染源を確定することはできなかった。また、初発患者が精密検査の対象とならなかったことに関しては、発赤径48mmで硬結、二重発赤の副反応がないと判断された技術的課題と、発赤30mm以上であったのに精密検査の必要性が検討されなかった体制上の課題が考えられる。小中学校でのツベルクリン反応の判定では、規定によりツ反強陽性者およびツ反発赤径が30mm以上の者は精密検査の対象となる¹⁹⁾。しかし、BCG接種を受けた者のツ反は、接種技術をはじめとするいくつかの要因によって感染の有無にかかわらず大きく変わるので、胸部X線検査対象者については、ヒストグラム作成や地域のBCG接種技術を勘案して総合的に判断することの必要性が指摘されている^{19) 20)}。各地

域で保健所と学校保健が連携して、感染リスクが高い者を把握する体制整備を進めることが望まれる。

一方、今回の初発患者は喀痰塗抹ガフキー6号、病型bII2、中1のとき48mmであったツ反発赤径が10mmに減弱するなど、重症化して発見されている。また、初発患者登録直後の検診で、接触者から患者が発見されており、BCG接種を受けた者の発病は、感染後早期に見られることは少なく、通常感染の4~5カ月以降となること¹⁾を考えると、初発患者から周囲への感染が始まった時期は98年9~10月頃と推測される。初発患者の症状として98年8月の発熱、10月の胸痛は初期症状と考えられ、今回の事例では診断の遅れは6カ月となり、これが今回の大規模な集団感染の要因の1つであったと考えられる。佐々木²¹⁾は診断の遅れが3カ月を超えた症例の原因を検討し、「胸部X線写真撮影後誤診」と「胸部X線写真撮影の遅れ」の2つが大部分を占めており、まず肺結核を疑うことの重要性を指摘している。結核のまん延を防ぐには、結核患者を診断することが重要であり、受診時に2週間以上咳が続いていれば、胸部X線検査と喀痰検査の実施が望まれる。

(2) ツベルクリン反応検査による感染者早期発見対策について

「定期外健康診断ガイドライン」²⁾では、初発患者が「最重要」ランクの接触者へのツ反の時期として、登録直後と2カ月後に行うという原則を示す一方で、感染危険度指数が10程度で接触者が中学生の場合は、ブースター効果の影響を避けるため、2カ月後に1回のみ行うほうが現実的であるという考え方も示している。本事例の初発患者の咳の持続期間は2カ月弱で、かつ本人、保護者、担任教諭に別々に咳の始期を調査したが回答は一致していたため、感染危険度指数12と判断し、アレルギー前期を考慮し、ブースター効果の影響を避けるため、ツ反を2カ月後に1回行うという方針をとった。結果的には登録直後にツ反が実施されなかったため、感染者の早期発見、化学予防の導入が遅れた。仮に直後にツ反が実施されていれば、2カ月後の検診で発見された患者の発病を予防できた可能性がある。結核集団感染を疑いツ反を行う場合、直後と2カ月後の2回行うか否かについては、感染危険度指数、被曝露集団の年齢、BCG接種歴、感染曝露期間を考慮し総合的に要否を判定する必要がある³⁾。

化学予防の紹介基準は、グループごとの接触度とツ反発赤径の分布、発赤径の変化の散布図から判断した。同クラスは最も接触が濃厚で、発赤径分布も40mmをピークに1峰性であり、ほぼ全員感染と考えられたため、発赤径30mm以上を一律に化学予防紹介とした。ついで接触度の濃厚な合同クラス生徒、他の3年生徒では、発

赤径の2峰性分布から30 mm以上の者に感染者が多く含まれると考え、発赤径の変化の散布図から前回より20 mm以上増大したものはブースター効果の影響よりも結核菌感染の可能性が高いと判断し、今回発赤径30 mm以上かつ前回より20 mm以上増大したものを化学予防紹介とした。最も接触の少なかった1, 2年生徒については、発赤径の分布が10 mmをピークに1峰性であり、明らかな集団感染はないと考えたが、強いツ反を示す者の中に散発的な感染者が含まれている可能性を否定できなかったため、今回発赤径50 mm以上かつ前回より30 mm以上増大したものと、今回発赤径60 mm以上のものを化学予防紹介とした。

BCG接種が広く行われているわが国では、ブースター効果など様々な変動要因の影響を受けるツ反の解釈は極めて難しい。今回の事例でも集団の分析で集団感染があったか否かを推定した後に、対象者個々人の感染の有無を判断した。化学予防が開始される前に発見された11人の生徒のツ反結果は、すべてTable 1に該当しており、これは今回の基準で化学予防が指示された者の陽性反応の中度が高いことを示すと考えられた。逆に、化学予防が指示されず経過観察となっていた生徒のうち9人が発病したことは、判定基準の感度に問題があった可能性を示すと考えられた。化学予防の基準についても、初発患者の排菌状況、接触状況、被曝露者の年齢、BCG接種状況などを総合的に判断する必要がある¹⁾。

(3) 化学予防による発病予防対策について

3年および同クラブ生徒、教諭の中で、ツ反発赤径が30 mm以上の者を化学予防の有無別に2カ月以降の発病率を比較すると、「化学予防あり」の発病率は1.9%と、「化学予防なし」の25.0%に比べ有意に低く、化学予防の発病予防効果を示す結果と考えられた。

今回用いた検討モデルの限界として、対象者の中に未感染者の存在を否定できず、化学予防の発病予防効果を正確に反映していない可能性は念頭におかなければならない。しかし、今後の化学予防のあり方を考える上では、「化学予防なし」の発病率が25.0%と高く、その発病者の中では年齢が30歳代であったため経過観察とされた者が大部分をしめていたことを課題としてとらえるべきと考えられる。

「結核の積極的疫学調査」³⁾では、30歳以上の化学予防は公費負担の対象にはならないが、最近では30歳代でも結核未感染率が9割を超えると推測されるので、感染危険度等の実状に応じ、ツ反反応検査の対象を29歳以下に限定せずそれ以上の年齢の者にも実施する意義を指摘している。高知市の事例の結果も、30歳代の接触者にツ反を実施し、化学予防を検討する必要性を示すと思われた。

(4) 発病者の早期発見対策

今回の事例では、定期外健診の胸部X線検査の間隔については、「結核の積極的疫学調査」³⁾の考え方を取り入れ、半年間隔で2年間実施し、発病者31人中28人(90.3%)を検診で発見し、31人の感染危険度指数は全員0であった。

BCG既接種者に感染が起こった場合、発病は感染後4~18カ月後に起こることが最も多く、発病のピークは感染後6~8カ月頃にあり、発病者の約8割は2年以内に起こってくる¹⁾³⁾。高知市の事例では、初発患者から周囲への感染が始まった時期は98年9~10月頃と推測され、接触が濃厚であった家族、同クラス、合同クラスが発病のピークにさしかかる時期に実施された2カ月後の検診で、多くの発病者が発見されていた。2カ月後の検診で感染を疑われた生徒には化学予防が開始され、これ以降は主としてツ反が小さく化学予防が指示されなかった生徒と、ツ反は大きい30歳以上のため化学予防が指示されなかった教員からの発病が主となり、接触がより少ないグループからも発病が散発した。半年間隔の検診でも、1年目まではそれぞれ検診で多くの患者が発見されたが、2年目になると発見患者は急速に少なくなった。

初発患者の発見が遅れた場合、登録時には感染から数カ月経過している接触者も存在することから、そのことを考慮し適当な間隔で胸部X線検査を実施することが、早期発見対策上必要であり、特に2回目以降の接触者検診を適切な時期に実施することの重要性が、高知市の事例からも改めて示された。

ま と め

- ①高知市中学校で3年女子生徒が感染源となり、発病者31人、化学予防対象者153人にのぼる結核集団感染が発生し、菌株の得られた8人の発病者のRFLPパターンは初発患者と一致していた。
- ②集団感染の要因として、診断の遅れに加え、初発患者の咳が激しくなった時期が冬期であり、換気がほとんど行われぬ教室で長時間の接触があったことが挙げられた。
- ③感染源から接触者への感染率は高率で、軽微な接触しかなかった群からも発病者が認められており、感染源はHighly Infectious Caseに該当すると考えられた。
- ④3年・同クラブ生徒、教諭でツ反の大きかった者を対象に、化学予防の有無別の発病率を比較すると、「化学予防あり」の発病率は1.9%と、「化学予防なし」の25.0%に比べ有意に低かった。
- ⑤胸部X線検査は半年間隔で2年間実施し、発病者31人中28人(90.3%)を検診で発見した。

謝 辞

今回の集団感染の対応全般にわたり、当初からご指導をいただきました結核研究所森 亨所長に深謝申しあげます。

対応を進める中でご助言をいただきました、結核予防会青木正和会長、大阪府立羽曳野病院高松勇小児科医長、国立療養所千葉東病院山岸文雄副院長、同佐々木結花呼吸器科医長、山形県村山保健所阿彦忠之所長、結核菌のRFLP検査をお引き受けいただいた結核研究所の阿部千代治先生、高橋光良先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 青木正和：「結核集団感染（改訂版）」JATA ブックス No. 13, 結核予防会, 東京, 1999.
- 2) 厚生省保健医療局・感染症対策室監修：「結核定期外健康診断ガイドラインとその解説」, 結核予防会, 東京, 1993.
- 3) 森 亨編：結核の積極的疫学調査。「保健所における結核対策強化の手引きとその解説」, 結核予防会, 東京, 2000, 16-69.
- 4) Raffalli J, Sepkowitz KA, Armstrong D, et al.: Community-based outbreaks of tuberculosis. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1053-60.
- 5) 阿彦忠之：予防可能例の実態からみた日本の結核対策（結核対策の新しい評価の試み）. *結核.* 1991; 66: 577-587.
- 6) 後藤良一, 大西章恵, 景山理吉, 他：網走市の某中学校の結核集団感染について. *北海道公衛誌.* 1988; 2: 38-45.
- 7) 長尾啓一：胸膜炎の多発で明らかになった高校生集団感染からの検討. *結核.* 1988; 63: 38-43.
- 8) Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al.: The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1703-1709.
- 9) 青木正和：「院内感染防止ガイドライン」ヴィジュアルノート結核, 結核予防会, 東京, 1998, 2-3.
- 10) American Thoracic Society: Control of tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 1623-1633.
- 11) 高松 勇, 亀田 誠, 井上寿茂, 他：病院患者間の結核集団感染. *結核.* 1999; 74: 397-404.
- 12) Sacks JJ, Brenner ER, Breeden DC, et al.: Epidemiology of a tuberculosis in a South Carolina junior high school. *Am J Public Health.* 1985; 75: 361-365.
- 13) Braden CR, Investigative Team: Infectiousness of a university student with laryngeal and cavitory tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 565-570.
- 14) Bosley ARJ, George G, George M, et al.: Outbreak of pulmonary tuberculosis in children. *Lancet.* 1986; 1: 1141-1143.
- 15) Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al.: A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. *JAMA.* 1996; 276: 1229-1235.
- 16) Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, et al.: An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of mycobacterium tuberculosis. *N Engl J Med.* 1998; 338: 633-639.
- 17) Bishai WR, Dannenberg AM, Parrish N, et al.: Virulence of mycobacterium tuberculosis CDC 1551 and H37Rv in rabbits evaluated by Lurie's pulmonary tubercle count method. *Infect Immun.* 1999; 67: 4931-4934.
- 18) Ridzon R, Kent JH, Valway S, et al.: Outbreak of drug-resistant tuberculosis with second-generation transmission in a high school in California. *J Pediatr.* 1997; 131: 863-868.
- 19) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室監修：「小・中学生の結核健康診断」, 結核予防会, 東京, 1993.
- 20) 志村昭光：ツベルクリン反応とBCG接種の意義. *日本医師会雑誌.* 1999; 121: 347-349.
- 21) 佐々木結花, 山岸文雄, 栗山喬之, 他：初回治療肺結核患者における発見の遅れの現状および診断上の問題点について—国立療養所千葉東病院における経験から— . *結核.* 1996; 71: 303-309.