

結核の感染 (I)

青木 正和

要旨：結核感染危険率が0.05%程度に低下した今日では、結核の感染は感染源との接触者などに限られることが多いし、新たに感染した者に化学予防を実施することは以前にもまして重要になってきた。しかし、BCG接種が長い間、広く行われてきたわが国ではツベルクリン反応検査による感染診断がきわめて困難だったため、感染の診断が難しく、過剰診断がしばしば見られ、また、感染についての行き過ぎた恐れが見られる場合もあった。このため、結核感染に関する内外の文献を紹介しつつ感染に関する考え方を整理することを主目的として総説を試みた。本編では、まず結核感染の考え方の歴史の変遷を述べ、次いで結核の感染に関与する3要因、つまり、結核の感染源、被感染者、環境要因について総説した。

キーワード：結核の感染、飛沫核感染、空気感染、塗抹陽性患者の感染性、培養陽性患者の感染性、結核感染を受ける者、易感染性、換気

I. なぜ、今、結核感染が問題になるか？

1950年代までわが国の結核感染危険率は1%を超え、いつ、どこで結核の感染を受けても不思議でなかったが、今では感染危険率は0.05%あるいはそれ以下となり結核の感染を受けることは少なくなった。このため、もし感染が起これば目立つようになり、結核感染についての関心が高まっている。また、塗抹陽性肺結核患者発生時の接触者検診や感染者への発病前治療（化学予防）が以前にもましてずっと重要になってきている。このため最近では、結核の感染について「より明確な理解」が求められ、多くの事項が問題となっている。提起されている課題だけでも次のような疑問を挙げることができる。

①塗抹陽性肺結核患者が感染源として重要といわれるが、塗抹陰性・培養陽性例の感染源としての危険度はどの程度なのか？ PCR陽性例はどうか？

②集団感染、院内感染が後を絶たないが、どういう場合に発生するのか？ 発生を予防するためのもう少し具体的に現実的な方策はないか？

③菌陽性例の隔離、入院はどのくらい厳重に考えるべきか？ また、必要な入院期間、あるいは、退院基準を

どう考えればよいか？

④再感染発病例が報告されているが、どういう場合に起こるのか？ 耐性患者、特に多剤耐性患者を他の患者と同室に収容してよいか？

⑤「スーパー毒力菌」という菌があるのか？ 「super spreader」といえる患者がいるのか？

⑥BCG接種の普及のためツ反応で感染診断が困難であるが、今後どうすべきか？ QuantiFERON-TB Goldはどう使うべきか？

このように感染と関連した問題はきわめて広い範囲にわたっており、わが国では多くの問題にコンセンサスが得られていない。本稿ではこれらの問題を考える時の基礎となる結核感染にかかわる問題をできるかぎり整理して考えてみたい。

なお、「結核の感染」の定義は厳密に考えると難しく、広く受け入れられている定義は確立していない。ここでは「結核の感染とは結核菌が宿主内に侵入、定着して増殖した場合をいい、病理学的には初期変化群の形成、免疫学的には感作Tリンパ球の増殖をもって認識することができる」と定義する。厳密に言えばBCG既接種者では形成される初期変化群が不完全なこともあるし、HIV

感染者が感染した場合には感作Tリンパ球の増殖を認識できない場合もあるだろう。実際には、結核感染が成立したか否かの判断は難しく、どこで線を引くか、議論があろう。しかし、原則的にはこのように定義して差し支えないと考えている。

II. 結核感染の考え方の歴史の変遷

1. 飛沫核感染説以前

結核患者の周辺にしばしば患者が多発するので結核が瘴気 (miasma) によって伝染するという伝染説は早くか

ら見られた。一方、密接に接触している家族でも必ずしも発病しないため遺伝説や体質説も根強く、Kochが結核菌を発見した後にも遺伝説を主張する者もあったし、具体的な感染の様式は次節で見るように1930年代まではほとんど分からなかった。Kochは患者の痰が乾燥し、あるいは、物体についた菌が塵埃と共に飛散し、これによって感染すると考えていたようだし、当時は多くの人が漠然とこう考えていた。「痰壺条例」と揶揄される1904年(明治37年)の内務省令も当時は感染防止に重要な方策と考えられたのである。しかし、このような考え

Table 1 Development of the concept on the mechanism of tuberculosis transmission
結核感染の考え方の変遷

Year 年	Researcher 研究者	Concept on tuberculosis transmission 結核の感染についての考え方
1819	Laennec R (1781-1826)	Publication of <i>Traite de L'Auscultation Mediale et des Maladies des Poumons et du Couer</i> . He described diverse forms of tuberculosis. Laennec observed tuberculous cases developed soon after infection, but he concluded that heredity might be more important than infection for tuberculosis. 「間接聴診法 肺結核原論」刊行。多くの肺結核患者について詳しい記載をし、感染を疑う例も見ているが、遺伝ほど重要ではないと考えた
1865	Villemin JA (1827-1892)	Villemin has demonstrated tuberculosis infection clearly by the inoculation of the cavitary material from human to the rabbit. He repeated the same experiments for six times, and confirmed the infection in all. 肺結核患者の空洞の膿汁を兎の耳に接種し、結核の伝染を認めた。その後同様の実験を6回繰り返し感染を確認した
1867	Virchow R (1821-1902)	Virchow never gave up the "oncologic theory of tuberculosis", even after the publication of the results of experiments by Villemin. Villeminが実験結果を報告した後の1867年にも、結核の腫瘍説を捨てなかった
1882	Koch R (1843-1910)	Discovery of tubercle bacilli. 結核菌の発見
1888	Cornet G (1858-1915)	Cornet considered that tuberculosis is to be transmitted by the inhalation of the sputum-contaminated dust particles from the dried expectorated sputa. (dust infection theory) 患者の痰が乾燥し粉末状になったものを吸引して感染すると主張(塵埃感染説)
1889	v Behring E (1854-1917)	Insisted the infection from contaminated milk with <i>Mycobacterium bovis</i> during infant years. 結核は乳児期に牛乳から感染すると主張
1897	Flugge C (1849-1923)	Droplet scattered by cough is more important than contaminated dust particles. (droplet infection theory) 患者の咳の飛沫で感染すると主張(飛沫感染説)
1948	Wells WF	Mechanism about droplet nuclei infection has been studied precisely and extensively using original apparatus. (droplet nuclei infection theory) 飛沫核感染実験の装置を使って、飛沫核感染のメカニズムを詳細に研究
1959	Riley RL	Riley confirmed experimentally that aerosol produced by coughing transmits tubercle bacilli to guinea pigs, infection occurs by the inhalation of single droplet nuclei, infection can be prevented by ultraviolet radiation, and so on. 結核患者の飛沫核でモルモットに感染が起こることを証明
1968	Houk VN	Droplet nuclei infection theory has been confirmed epidemiologically at the occasion of tuberculosis outbreak in the warship. 米国の軍艦で発生した集団感染事件で結核の飛沫核感染を疫学的に証明

方の変遷を述べることは本論の本旨ではないのでここでは省略し、主要な考え方の歴史的発展の概略を Table 1 に示すとどめる。

結核感染に関する学問的にしっかりした研究は、次に述べる Wells や Riley 以後のことであり、たかだか最近の 60～70 年のことにすぎないのである。

2. Wells の微小粒子 (結核菌 1～3 個) による感染の証明

Harvard 大学の Wells WF は 1930 年代の前半から実験的吸入感染装置の制作に取り組み、1940 年後半によく完成した。家兎を使っての実験を繰り返した結果、Wells は吸入感染では粒子の大きさが重要であることを証明し、飛沫核感染説の骨格を作り上げたのである¹⁾²⁾。Wells らの実験の結論は次のようにまとめられよう。① 5μ を超える大きい粒子は気管、気管支上皮などの絨毛運動と咳で外に出されるが、 $1\sim 5\mu$ の粒子は気道に付着せず、肺の末梢に到達する。② 家兎の吸入感染は 1～3 個の菌を含む $1\sim 5\mu$ の粒子で起こり、大きな菌塊では感染しない。③ 咳をした時に出る飛沫は肉眼で見えるものから小さいものまでさまざまであるが、外に出ると水分はほとんど瞬間的に蒸発し菌は凝集する。恐らく 3 個以下の結核菌を含む飛沫核が結核感染の中心であろう。これらを実験的に確認した Wells はまさに飛沫核感染説、あるいは、空気感染説の「生みの親」となったのである。

3. Riley の飛沫核感染説

Harvard 大学で Wells の教えを受けた Riley は、1956 年、Baltimore の Veterans Administration 病院に実験施設を造り、結核患者からの飛沫核感染の実験を開始³⁾し、精力的に実験を展開⁴⁾⁵⁾した。結核患者を収容する個室を 6 病室備えた病棟の屋上にモルモットの実験飼育室を作り、病室の空気を引いて実験室に導いたのである。モルモットには毎月ツ反応を行って感染状況を観察し、陽性になれば剖検して結核感染を確認した。150～240 匹のモルモットがこの飼育室で飼われたが、1 カ月に 3 匹の割合で感染し、はじめの 2 年の間に 71 匹が感染を受けた。主な結果は次のようにまとめられよう。

① モルモットは病室から屋上まで導いた空気でも感染したので、飛沫感染ではなく、飛沫核感染である。

② ツ反が陽転したモルモットを剖検するとほとんどすべての感染動物が肺に 1 個の結節を認めるだけなので、「1 感染単位」の飛沫核を吸入して感染したと考えられた。「1 個の菌」と言わず「1 感染単位 quantum」という用語を用いたのは、1 個の結核結節が数個の菌の塊で成立した可能性もあるからである。

③ この病室から培養された菌の「低濃度の薬剤耐性パターン」をみると、病室の患者のそれと一致するので、いずれの患者からの飛沫核感染か、確認できた。

④ この実験期間中に収容された結核患者は 107 人にのぼったが、このうち 95 人 (89%) の患者は 1 匹のモルモットにも感染させず、感染させたのは 12 人 (11%) のみだった⁶⁾。このうちの 1 人の喉頭結核患者は多数の動物に感染させていた。菌陽性患者の大部分は 1 匹にも感染させず、感染源となったのは一部の患者だけだったという成績は注目される。

⑤ 空気感染の実態を定量的に明らかにするため、「モルモットが空気感染を受けるのに必要な空気量」を計算し、この実験病棟では 12,000 立方 feet (34 万リットル) に 1 個の感染単位が浮遊していると結論した。もし看護師がこの空気を呼吸すれば、看護師の呼吸量、勤務時間から計算して「6 カ月で 68% の看護師が感染する」という結果となる。このように感染の実態を定量的に明らかにしたことは Riley の大きな功績である。

⑥ 病室の空気を 2 つに分け、それぞれ 120 匹のモルモットを飼育する実験室に導いた。一方の部屋に導く空気では紫外線照射が行われたが、この先の実験室の動物は 1 匹も感染しなかった。紫外線照射が感染防止にきわめて有効であることが実験的に証明されたのである。

「飛沫核感染説」はこうして確立したのである。なお、当時から「飛沫核感染」という用語とともに「空気感染」という言葉もしばしば使われている。

4. 飛沫核感染 (空気感染) の疫学的証明

人の結核の空気感染を詳細に見事に示したのが Houk の報告⁷⁾⁸⁾である。米国の軍艦で 1966 年 9 月に起こった結核集団感染事件で、直径 5 cm の空洞を持つ高度進展例で塗抹強陽性、約 4 カ月前から咳などの症状を訴えていた患者が感染源となった。初発患者以外の 307 人の乗組員も全員 4 日間入院させて検査を行い、勤務状況も自由時間の使い方も詳細に調べられた。完全な閉鎖循環式空調の船室で、それぞれ決められた 3 段ベッドで就寝していたので、空気の流れと感染との関係が詳細に実証的に調査された。

307 人の乗組員の 138 人 (45%) でツ反応の陽転が確認されたが、感染源がいたコンパートメント 1 を居室としていた乗組員は 80% が感染し、この部屋の空気と換気がつながっていた次の部屋コンパートメント 2 では、54%、以下、部屋が離れてコンパートメント 1 の空気の混合率が少なくなるにつれて感染率は 41%、31%、30%、21% と低くなった。コンパートメント 2 の乗組員でコンパートメント 1 の空気を直接受けた人はほぼ全員が感染するなど、空気の流れで運ばれた飛沫核で感染したことが見事に示され、疫学調査によっても飛沫核感染説がより強固になったのである。

その後、Arkansas の病院で大腿部の結核性膿瘍の処置と関連して発生した院内感染例⁹⁾でも、軍艦での集団感

染と同様に、空気が薄まるほど感染率が低くなる様子がきれいに示されている。また、米国で多剤耐性結核菌による院内感染が多発した時にも、結核の感染が「飛沫核感染」または「空気感染」であることがますます強固になっている。

わが国でも、産婦人科病院で直接の接触がなかった新生児2人が結核性髄膜炎、または粟粒結核症を発病した事例¹⁰⁾や、中学校で発生したかなり大規模な集団感染事例¹¹⁾は、結核の感染が飛沫核感染、または空気感染で起こることをよく示している。

5. 塵埃感染はめったに起こらないという証拠

結核感染の主要な感染様式は飛沫核感染であるにしても、着衣や床に付着した結核菌が乾燥後に塵埃となって再び飛散して感染する「塵埃感染」はないのかという心配を聞くことも少なくない。また、例外的にはさまざまな状況で感染が起こっていることも事実である。これらの問題については後に述べるが、塵埃感染について簡単にみると次のとおりである。

Rileyらの飛沫核感染説の発表後にも、例えばOchsが1962年に米国哨戒駆逐艦で発生した結核集団感染の報告¹²⁾のように塵埃感染を主張した報告もある。この事例では、患者をすべて隔離した数カ月後にもツ反応が陽転する例が見られたこと、集団感染を終息させるための艦内の徹底清掃に従事した隊員でツ反応が陽転した例が見られたことなどから「塵埃感染」も無視できないと主張した。米国ではこの集団発生の後にも1965年までに軍艦での集団感染が5件発生したが、Kent¹³⁾は、Ochsの報告例を含め、これらすべての軍艦での集団感染例を詳しく再検討した結果、飛沫核感染でこれらの事例を説明できるとし、Ochsの「塵埃感染説」をとらなかった。こうして「飛沫核感染説」に基づいた軍艦での結核集団感染防止対策が提案¹³⁾されたのである。

これとは別にChapman¹⁴⁾は、結核患者が入院して空いたマンションに、これを知らずに入った子供連れの家族で小児の感染が起こるか否かを観察している。3家族、8人の小児での観察であるが陽転した小児は見られなかったという。絨毯や主な家具はそのままして引越すので、もし塵埃感染があるなら汚染した絨毯を這いまわる幼児は感染すると考えたのである。また、患者の入院時にツ反応陰性だった27家族、62人の小児で、平均34カ月間追跡して感染源が入院後にも家具などに付着した塵埃から感染が起こるか否か、ツ反応検査を行って追及したが、やはり陽転例はなかったという。小規模な観察であるが、塵埃感染を否定する報告である。

これらの報告から「塵埃感染は絶対に起こらない」と断定することはできないが、実際上は無視できるほどめったに起こらないことは確かだろう。

Ⅲ. 結核感染の感染源

1. 概説

①感染源の存在、②被感染者の存在、③両者の接触の3つがそろえば結核感染は起こりうる。しかし感染源といっても排菌状況、病状、咳のひどさと回数、社会的な活動性はさまざまだし、被感染者も年齢、易感染性の有無と程度はさまざまである。両者の接触も環境、接触の状況、期間などさまざまである。このため実際に感染が起こるか否か、起こるとすればどの範囲の何人かは1例ごとに違うと言ってよいほど種々である。これを予測するためには以下に述べる要因をよく理解して考えなければならない。

2. 感染源の排菌量

(1) 肺結核患者の排菌量

化学療法がなかった1940年代に、37人の肺結核患者で24時間の痰を蓄痰し、1日に排菌する菌数をのべ158回測定した成績が米国から報告¹⁵⁾されている。これによると、白人患者では平均排菌数が1億2959万個、アフリカ系白人患者では8億9400万個で、最高の患者は1日に204億9991万8000個の菌を排菌していたという。また、同一患者で6週ごとに1日の排菌数を調べると、ある患者では39億→150万→300万→5000万→2.1万→50万→9200→934万と変動し、また別の患者では1.9億→2.67億→6400万→3.85億→24億→78億と変動していたという。当時の定量培養法、培養技術による成績なので、現在の優れた方法で培養すれば菌数は遥かに大きいだろう。

この成績から、①肺結核患者のなかには結核菌を全く出さない患者から1日に200億個を超える菌を出す患者までさまざまな患者があること、②同じ患者でも排菌量は時間とともにかなり変動していることが分かる。

(2) 喀痰塗抹陽性患者

普通、喀痰中の結核菌数が7000個/ml以上あれば塗抹陽性になると言われている。したがって、塗抹検査で(±)とされた標本で7000/mlの菌があるとし、1+(ガフキー(G)2号)と報告された喀痰の菌数を判定基準から計算すると、2~40万/mlの菌がいることになるし、2+(G5号)となれば数十万~数百万/mlの菌、3+(G9号)では1000万以上/mlの菌がいることになる。化学療法開始前の塗抹陽性肺結核患者22例で実際に菌数を調べたYeager¹⁶⁾は平均800万/ml(66,000~3400万/ml)だったと報告しているので、上記の推定はおおよそ正しいだろう。

喀痰塗抹検査成績は採痰の良否、検査の技術に大きく影響される。しかし、塗抹陽性例ではこのように菌数が多いので感染源として危険であることは確かだし、事実、塗抹陽性例が感染源として重要であることを述べている

Table 2 Tuberculin positive rate of the family member aged 0-4 according to the bacteriologic status of the source (Sepkowitz KA¹⁷⁾) 患者の排菌状況別 0-4 歳の患者家族のツ反応陽性率

Observation site 観察地	Observation year 観察年	Smear positive 塗抹陽性	Smear(-) culture(+) 塗抹(-)培養(+)	Smear (-) culture (-) 塗抹(-)培養(-)	Control 対照
Philadelphia	1930s	115/145 (79)	31/108 (29)	15/71 (21)	38/210 (18)
Oslo	1940-53	375/644 (58)	115/368 (31)	NA	1/61 (2)
Rural area in England	1948-52	97/161 (60)	11/82 (13)	6/83 (7)	12/189 (6)
Edinburgh	1954-55	40/127 (31)	10/56 (18)	20/159 (13)	NA
Rotterdam	1967-69	20/40 (50)	2/43 (5)	4/91 (4)	< 1%
Canada	1966-71	90/309 (29)	11/181 (6)	8/122 (7)	0.7%

No. tuberculin (+)/No. tuberculin read (Tuberculin positive rate) ツ反応陽性者数/検査者数(ツ反応陽性率)

研究は多数ある。

Sepkowitz の総説¹⁷⁾ から、排菌状況別に患者家族の 0-4 歳の乳幼児のツベルクリン反応陽性率を見ると Table 2 のとおりである。患者家族の乳幼児の感染率は、環境、時代によっても大きく変わるし、塗抹陽性と言っても菌数は大きな範囲にばらつく。しかし、おおよその見当を得るために、それぞれの陽性率から対照群の陽性率を引いて平均感染率を計算すると、塗抹陽性患者の 0-4 歳の家族の感染率は 46.5% (28-61%)、培養で初めて陽性の患者の家族では 12.3% (4-29%)、培養でも陰性だった患者の家族では 3.3% (1-6%) であった。排菌状況別のそれぞれの感染率はおよそ 50% : 10% : 3% くらいと考えてよいだろう。

喀痰塗抹陽性患者が感染源として重要とされるもう 1 つの理由は、塗抹陽性患者から感染した場合の発病率は、塗抹陰性の患者から感染した場合に比べると 2 倍以上高いと報告されているからである。例えば、Grzybowski の報告¹⁸⁾ によれば、塗抹陽性患者の家族で 0-14 歳の小児の感染率は 30.0%、塗抹陰性・培養陽性では 10.0%、塗抹・培養ともに陰性では 6.7% だったが、感染を受けた小児の発病率はそれぞれ 37.7%、17.2%、9.7% と喀痰塗抹陽性から感染を受けた場合の発病率は培養で初めて陽性の患者から感染した場合より 2 倍以上高かった。

塗抹陽性患者から感染するとなぜ発病率が高いか、よく分かっていない。①結核の感染は 1-数個で起こるとしても、1 個と数個では免疫ができるまでの数週の間には非常に大きな差になる。塗抹陽性患者からの感染のほうが菌数が多いからだろう。②空洞壁で盛んに増殖している結核菌で感染すると、感染後にも増殖力が強いのではないかと。塗抹陽性患者の菌は勢いが強いのではないかと。③塗抹陽性患者の菌はそもそも毒力が強いのではないかと。このような説があるがいずれも証明されていない。

(3) 喀痰塗抹陰性・培養陽性例

塗抹陰性・培養陽性例も治療開始前には感染源になり

得ることは言うまでもない。排菌量は毎日かなり変動するし、痰の良否もさまざまである。そのうえ、培養で初めて診断される例は、培養結果が出る 2 カ月後まで doctor's delay が長くなるのが少なくない。

Behr¹⁹⁾ は RFLP 分析を使って塗抹陰性・培養陽性例による感染・発病のリスクを塗抹陽性例のリスクと比較した。1991-1-1-1996-12-31 間に San Francisco 市で登録された菌陽性患者 1574 人中 1359 人 (86%) の菌で RFLP 分析を行った結果、71 の cluster が認められ、2 次患者は 183 人確認された。このうち塗抹陰性・培養陽性患者からの伝染によると判断されたのは 28 cluster (39%, 28-52%) で、2 次患者数は 32 人であった。Cluster を作った 2 次患者の 17% (12-24%) である。この結果から塗抹陽性患者：塗抹陰性・培養陽性患者の感染・発病のリスクの比を計算すると、1 : 0.22 (0.16-0.32) となったと報告されている。

(4) 胃液培養陽性例、あるいは PCR 陽性例

胃液培養で初めて結核菌陽性となった例や、喀痰などの PCR で初めて陽性となった例の菌数はさらに少ないので、感染源となる危険は少ないと考えられる。喀痰の PCR で初めて陽性となった例の感染性についての報告は筆者の知るかぎり見られない。胃液培養陽性例の感染性についてはずっと以前に報告²⁰⁾ されている。1940-53 年にオスロで観察されたもので、喉頭粘液陽性例と胃液培養陽性例の感染性はほとんど変わらず、いずれも喀痰塗抹陰性・培養陽性例よりさらに低く、およそ 2 分の 1 となっている。

当報告でもう 1 つ興味を持たれるのは咳の有無との関連である。0-4 歳の乳幼児のツ反応陽性率を排菌状況別、咳の有無別にみると、塗抹または培養陽性で咳あり：喉粘または胃液陽性で咳あり：喉粘または胃液陽性で咳なし：すべて陰性で咳あり：すべて陰性で咳なし = 48.4% : 19.7% : 5.5% : 6.7% : 4.1% だったという。それぞれのリスクを比率で示せばおよそ 12 : 5 : 1.3 : 1.6 : 1 となり、喉粘または胃液で初めて培養陽性となった例では咳の有無でリスクに差があり、咳ありではリスクが 3 倍以上高

かったことが注目された。逆にいえば、胃液培養で初めて陽性とされた患者で咳がなければ、家族に対しても感染のリスクはほとんどないと言ってよいだろう。

3. 感染源が飛散する飛沫

(1) 咳

結核の感染は患者が飛散させる飛沫に含まれる結核菌(飛沫核)を吸入して起こるので、排菌量とともに飛散させる飛沫の数、大きさが問題となる。Duguid²¹⁾は咳をした時などに飛散する100 μ 以下の飛沫の数を報告している。これによると、

会話	0~210
咳	0~3,500
くしゃみ	4,500~1,000,000

だったという。鼻粘膜に結核菌が付着することは普通ないので、くしゃみの飛沫で結核に感染することはまずないと考えられる。しかし、くしゃみの時にはしばしば唾液も飛散する。前出のYeager¹⁶⁾は、治療開始前の塗抹陽性肺結核患者22人の唾液を調べたところ、1人は雑菌が生えて判定不能だったが、結核菌が陰性だったのは2人だけで、残りの19人では唾液でも平均7万/ml(100~60万/ml)の結核菌が培養されたと報告している。喀痰に比べると100分の1以下であるが、くしゃみや会話の時には小さい飛沫の飛散が多いので感染に結びつくかもしれない。

しかし、もちろん主要な問題は咳である。咳の時の飛沫の数と大きさは、①左右の主気管支または気管まで流出してきた分泌液の量、②分泌液の粘張度、③咳の時の空気の流れの速さで決まる。咳をした時の空気の速さは300 m/秒にもなるので直径10 μ あるいはそれ以下の飛沫も多く飛散するといわれている。空洞内あるいは気管枝腔に睡眠中に貯留した分泌液は朝起きた時に流出する(Morgentollette)ので、起床時には咳が多いし、この時の痰では結核菌の陽性率が高い。

Loudonら²²⁾は、咳の回数を測定する装置を作り、肺結核患者20人で夜11時から朝7時までの8時間、それぞれ3日間の咳の回数を測定したところ平均109回だったという。咳の回数は病状によって大きく違うし、肺結核患者の咳は就眠中より空洞や気管枝の分泌物が流れ出てくる朝、あるいは体動時のほうが多い²³⁾。したがって進展した肺結核患者、あるいは起床時には咳の回数が遙かに多いだろう。

Loudonら²⁴⁾は、咳や会話の時に飛散する飛沫の数を大きさ別に報告している。特別な測定器を作り、健康者3人に15回咳をさせ飛沫数を数え、各人この実験を2回行った。この結果によると、飛沫の大きさ別に累積百分率を対数正規確率紙にプロットすると直線を示したので、咳の飛沫の大きさの幾何平均は26ミクロンである

が5ミクロン以下の小さい飛沫が多く49.6%を占め、1回の咳で平均465個(50~1,642個)認められたという。また、1から100まで大声で数えた時の飛沫も調べているが、平均1,764個、大きさの幾何平均は81ミクロンだったという。1回の咳の飛沫は30秒大声で喋った時の飛沫数と同じだったという。

患者の飛沫に何個の結核菌が含まれているか興味を持たれるところである。Fennellyら²⁵⁾は特別の装置を開発して研究を行った。治療開始前の16人の患者(75%が塗抹陽性)のうち4人の飛沫から結核菌が回収された。菌陽性の飛沫の大きさは1.1~7ミクロンの範囲にわたったが、最も多かったのは2.1~3.3ミクロンの飛沫であった。この大きさの飛沫はすぐに蒸発して飛沫核を残すのみとなるだろうが、この大きさの飛沫なら直接吸入される可能性も否定できない。なお、この論文には、化学療法を行うと塗抹検査、培養検査より速やかに飛沫中の菌が減少していく様子が示されている。ここでは省略するが、入院患者の感染性の縮小、消滅の様相を理解するのに有用である。

(2) 歌唱

Loudonら²⁶⁾は、1から100までの数に自分の好きな旋律をつけて歌わせ、この時発生する飛沫も調べている。飛沫の数は会話のように発音したときの半分以下だったが、小さい飛沫が多かったという。

高校あるいは教会のコーラスで感染源と一緒に歌唱した場合の感染率は、その他で接触した場合より高率だったという報告²⁷⁾²⁸⁾があるが、歌唱の場合に小さい飛沫が多く、感染を起こしやすかった可能性があるろう。

IV. 被感染者

1. 易感染者

ニューヨーク市の多剤耐性結核菌W株による集団感染事件を総括したFrieden²⁹⁾は、HIV感染状況不明を除いた249例中230例(92%)がHIV感染者だったと報告している。発病者の中にはヘルス・ケア・ワーカーも20人含まれているが、13人(65%)はHIV感染者だったという。また、英国の小児科病院で発生した集団感染事件³⁰⁾では、一般の小児のツ反応陽転率は7%(75人中5人)だったのに、免疫抑制状態の小児では48%(23人中11人)にのぼったと報告されているし、東京の産院の未熟児室で発生した集団感染事件³¹⁾では短時日に多くの未熟児が感染している。これらの報告を聞くと、HIV感染者、免疫低下者、未熟児などは結核感染を受けやすい「易感染者」であるように思われる。しかし、①本当に結核の感染そのものを受けやすい「易感染者」なのか、②単に、感染した場合に発病しやすい「抵抗力減弱者」だったのか、③あるいはまた、「感染を受けやすいし、

発病もしやすい」のか、事実は十分には分かっているとは言えない。

集団感染の時、接触者すべてを正確に把握してツ反陽転率を示すことはきわめて難しいし、易感染者と対照群の感染源への暴露状況や環境要因に差がなかったか否かの判断も難しい。また、感染診断の精度の問題もある。あるいは逆に、未熟児や新生児は呼吸する空気の量が少ないので、同じ室内にいても成人より感染し難いのではないかという意見もある。しかしいずれにしても、感染し、発病しやすいグループがあることは確かなので、接触者健診の場合などには注意が必要だろう。

易感染者、あるいは、難感染者の有無、程度を明らかにすることは、今後の興味ある研究課題である。

2. 未感染者

結核未感染者が結核菌を吸入し、菌が末梢に定着すれば感染は成立する。BCG接種を受け、結核菌に対するある程度の免疫を持っていても感染することは、小・中・高校の集団感染事件を見れば明らかである。

ただし、BCG既接種者が感染を受けた場合の病理学的変化を検討したフィンランドのLindgren³²⁾は、BCG既接種者では肺に小さい初感原発巣を認めるのみで、リンパ節病巣が認められない不完全初期変化群のことが多かったという。BCG未接種者ではリンパ節病巣を欠く不完全初期変化群は16.4% (61例中10例)で認めただけだったが、BCG既接種者では62.9% (35例中22例)で認められた。また、肺の初感原発巣の大きさはBCG未接種者では直径2mmを超える比較的大きいものが多く62.8%にのぼったが、BCG既接種者では19.0%のみだったという。BCG接種後に感染を受けた場合には、原発巣もリンパ節巣も小さいことが多く、リンパ節巣は発見できないことも少なくない。BCG接種による発病予防効果の病理学的な理由はここにある。BCG接種の効果は臨床・疫学の立場から論じられることが多いが、その病理学的裏づけを理解することも重要である。

環境中の非結核性抗酸菌の感染を受ける者も決して少なくない。この場合の結核に対する免疫はBCG接種より弱い、その後感染を受けた場合の初感染群は、BCG既接種者と未接種者の間で、未感染者が感染を受けた時にできる初感染群よりわずかに小さい可能性があると考えられる。ただし、BCG既接種も非結核性抗酸菌感染も、結核菌感染を防ぐものではないことは言うまでもない。

3. 既感染者

結核の初感染発病学説を病理学的に樹立した岡治道は、「再感染を誰も否定し得ないであろう。従って再感染発病をも否定し得ないであろう。……再感染の場合には“免疫”が幾分でも存在するから、再感染の方が起

り難いわけである。もう一步進んで発病となると、再感染に発病は少ないであろう。……これを予防問題から考えると、主力を注ぐべきは初感染からの発病であると言うことになる」³³⁾と述べている。再感染発病を否定しているわけではない。結核予防からみれば初感染発病が重要であると言っているのである。

再感染は発病しなければ認識できない。従って頻度は初感染よりずっと少ない。しかし、既感染者も条件が整えば感染を受けることは間違いはない。また、初感染発病が減れば、再感染発病が相対的に目立つ。再感染発病の臨床・疫学的問題については後述する。

結局、感染を受ける側の受けやすさにも、免疫機能が低下している易感染者>未熟児や新生児>その他の未感染者>非結核性抗酸菌感染者>BCG既接種者>結核既感染者という差があり、一様なものではない可能性がある。今後、その実態を明らかにすることが望まれる。

V. 接触の状況および環境要因

1. 接触の状況

結核菌を含む飛沫核は軽く、空中ではほとんど落下しないので空気の流れによって広い範囲に拡散するが、咳あるいは会話で飛散した飛沫は初めのうちは当然、感染源の近くで密度が高い。このため、普通、会話をする程度の距離で接触した時に感染の危険が最も高いと言われている。

しかし、密閉された室内では菌はやがて三次元に展開して部屋全体に広く分布する。当然、密度は低くなる。

Catanzaro³⁴⁾は塗抹陰性の患者の気管支鏡検査をした時を中心に発生した院内感染事件を詳しく分析して報告している。肺に陰影を認めたが塗抹陰性、重症な全身性けいれんを繰り返していた。このため救急室で気管支鏡検査を行った。その時救急室にいた13人のうち10人、77%が感染したが、気管支鏡検査に直接かかわった職員と、たまたまその時間に救急室で他の仕事をしていた職員の感染率に差を見なかったという。つまり、密閉された部屋では結核菌が部屋全体に均等に分布することを示すよい例である。

感染が起こるか否かは、呼吸した空気の中に結核菌が含まれていたか否かで決まるので、菌が浮遊する空気を呼吸した時間も重要である。例えばRogers³⁵⁾はスクールバスの運転手が感染源となって発生した集団感染で、乗車時間が長かった児童で陽転率が高かったことを報告しているし、先に述べた小児科病院での集団感染³⁰⁾でも曝露時間が長かった者ほど感染率が高かったことが報告されている。

結核の感染は、〔空気中の感染単位の密度〕と〔その空気を呼吸した時間〕の積で決まることなので当然と考え

られる。診断の遅れが結核感染を多くすることと同じことである。

2. 環境要因

飛沫核となった結核菌は空中ではほとんど落下しないで浮遊する。部屋が密閉され換気されず、紫外線照射もなければ、結核菌はかなり長い間生きてまま浮遊する。窓を閉めきって換気をしていない部屋で塗抹陽性の患者と一緒にいれば感染を受けるリスクは大きい。

普通、一般の事務室では1時間に3～4回換気され、結核患者を収容する病室では6回以上の換気が望ましいと言われている。この換気で浮遊している粒子を50%あるいは99%除去するのに必要な時間を理論的に計算すれば、事務室と同じ程度の換気(1時間に3回)では14分あるいは92分かかり、1時間に6回換気すれば7分で50%、46分で99%除去できると考えられる。

Rileyら³⁶⁾は、BCG菌液を噴霧してエアゾルを作って浮遊させ、その後経時的に空気サンプルを採って培養し、BCG菌消失の様相を調べている。1時間に2回の換気では実際に菌の消失は遅く、この程度の換気では30分ではまだBCG菌の残存は多い。この実験では紫外線照射の効果を見ているが、照射は1時間に12回の換気と同程度の早さで菌が減っていく様子がよく示されている。

感染源の排菌量、咳の状況などとともに、接触状況や環境の状況も結核の感染の成立、あるいは予防にとっては重要な要因である。

VI. 小 括

結核の感染には、感染源、宿主、環境の3要素が複雑に絡んでいる。

①患者が飛散する菌の数が第一の要因となるので、患者の排菌量が重要であり、リスクの大きさは、喀痰塗抹陽性患者>培養陽性患者>胃液培養陽性患者の順であることは間違いない。しかし、喀痰塗抹陽性患者の0～4歳の家族でも感染を受ける者はおよそ50%で、半数は感染を受けない。結核菌は繊毛のない肺の末梢まで到達しないと感染が成立しないので、同じく空気感染する麻疹やインフルエンザと比べると感染は遥かに起こり難いのである。

オランダでは1960年以前から集団感染を意識した接触者健診を確実に実施しているが、塗抹陽性肺結核患者のうち集団感染の感染源となったのは2%だけで、あとの98%は集団感染を起こしていなかった³⁷⁾という。BCG接種が実施されてないのでツ反応検査成績、集団感染の診断が確かな国からの報告である。社会・経済的状況が違うので直ちにわが国でも同じとは言わないが、塗抹陽性患者の2%だけが集団感染を起こしていたという事実

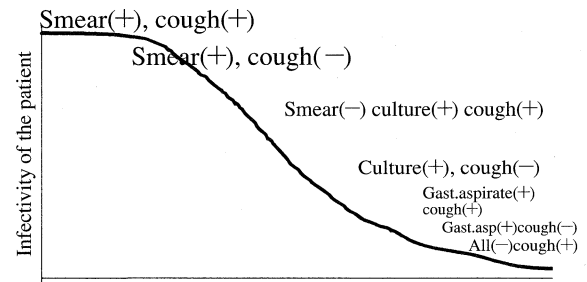


Fig. Scheme showing the infectivity of tuberculosis patients according to the bacteriologic and coughing status

The infectivity of the patients changes successively according to the bacteriologic, coughing status, and so on. Never give a simple and definite judgment of the patient's infectivity by the bacteriologic result alone.

は参考にすべきことと考えている。

②菌を飛散させるという意味で咳の有無は重要である。患者の排菌状況は、採痰の良否、検査の精度、検査回数など多くの因子の影響を受けるし、排菌量は日によっても変動する。したがって、菌検査成績だけで判断せず、Fig.に見るように、咳と絡みあわせ、賢く判断することが望まれる。

③呼吸する空気に浮遊する結核菌の数、密度が重要なので、感染源と接触した環境、接触状況も重要である。わが国の病院、施設、事務所、住宅のいずれで見ても欧米に比べると狭い。環境は結核感染防止にとっては不利な条件である。

④宿主の感染に対する感受性については不明な点も多い。しかし、感染と発病の複雑な過程のどこで働いているかは別として、感染、発病しやすい宿主がいることは事実である。感染防止の現場では考慮しなければならない問題の1つである。

文 献

- 1) Wells WF: On the mechanics of droplet nuclei infections. I. Apparatus for the quantitative study of droplet nuclei infection of animals. *Am J Hygiene*. 1948; 47: 1-10.
- 2) Wells WF, Ratcliffe HL, Crumr C: On the mechanics of droplet nuclei infections. II. Quantitative experimental airborne tuberculosis in rabbits. *Am J Hygiene*. 1948; 47: 11-28.
- 3) Riley RL, Wells WF, Mills CC, et al.: Air hygiene in tuberculosis: Quantitative studies of infectivity and control in a pilot ward. *Am Rev Tuberc*. 1957; 75: 429-430.
- 4) Riley RL: The J. Burns Amberson Lecture. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1957; 76: 931-941.
- 5) Riley RL, Mills CC, Nyka W, et al.: Aerial dissemination of

- pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am J Hygiene*. 1959 ; 70 : 185-196.
- 6) Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. : Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Tuberc*. 1962 ; 85 : 511-525.
 - 7) Houk VN, Kent DC, Baker JH, et al. : The Byrd Study. *Arch Environ Health*. 1968 ; 16 : 4-6.
 - 8) Houk VN, Baker JH, Sorensen K, et al. : The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health*. 1968 ; 16 : 26-35.
 - 9) Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM, et al. : Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis*. 1990 ; 161 : 286-295.
 - 10) 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.
 - 11) 豊田 誠 : 中学校結核集団感染の環境要因に関する検討. *結核*. 2003 ; 78 : 733-738.
 - 12) Ochs LC : The epidemiology of tuberculosis. *JAMA*. 1962 ; 179 : 247-252.
 - 13) Kent DC : Tuberculosis as a military epidemic disease and its control by Navy Tuberculosis Control Program. *Disease of Chest*. 1967 ; 52 : 588-594.
 - 14) Chapman JS, Dyerly MD : Presumably infected premises with respect to conversion of tuberculin test. *Am Rev Resp Dis*. 1964 ; 89 : 197-199.
 - 15) Pottenger FM : Public health significance of rare tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc*. 1948 ; 58 : 314-321.
 - 16) Yeager H, Lacy J, Smith LR, et al. : Quantitative studies of Mycobacterial population in sputum and saliva. *Am Rev Resp Dis*. 1967 ; 95 : 998-1004.
 - 17) Sepkowitz KA : How contagious is tuberculosis? *Clin Infect Dis*. 1996 ; 23 : 954-962.
 - 18) Grzybowski S, Barnett CD, Styblo K : Contact of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull IUAT*. 1975 ; 50 : 90-106.
 - 19) Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. : Transmission of *M. tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*. 1999 ; 353 : 444-449.
 - 20) Hetzberg G : The infectiousness of human tuberculosis (An epidemiological investigation). *Acta Tuberc Scand Supplement*. 1957 ; 38 (御園生圭輔抄訳, 人結核の伝染性, 結核文献の抄録速報. 1957 ; 8 : 773-776.)
 - 21) Duguid J : The number and sites of origin of droplets expelled during respiratory activities. *Edinburgh Med J*. 1945 ; 52 : 385 / Iseman MD : A clinical guide in tuberculosis. Maryland, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 52.
 - 22) Loudon RG, Spohn SK : Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*. 1969 ; 99 : 109-111.
 - 23) 北 練平 : 肺結核症の症候. 「結核症候学 結核症の進展とその関連において」, 北練平, 島村喜久治. 保健同人社, 東京, 1952, 23-64.
 - 24) Loudon RG, Roberts RM : Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Resp Dis*. 1967 ; 95 : 435-442.
 - 25) Fennelly KV, Martyny JW, Fukton KE, et al. : Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 ; 169 : 604-609.
 - 26) Loudon RG, Roberts RM : Singing and the dissemination of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*. 1968 ; 98 : 297-300.
 - 27) Bates JH, Potts WE, Lewis M : Epidemiology of primary tuberculosis in an industrial school. *New Eng J Med*. 1965 ; 272 : 714.
 - 28) CDC : An outbreak of tuberculosis — Denver, Colorado. *MMWR*. 1969 ; 18 : 126-127.
 - 29) Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. : A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. *Epidemiology and clinical outcomes*. *JAMA*. 1996 ; 276 : 1229-1235.
 - 30) George RH, Gully PR, Gill ON : An outbreak of tuberculosis in a children's hospital. *J Hosp Infect*. 1986 ; 8 : 129-142.
 - 31) 岩崎龍郎 : 新宿赤十字産院に発生した乳児結核に関する調査成績. *日本医師会雑誌*. 1966 ; 56 : 1140-1146.
 - 32) Lindgren I : The pathology of tuberculous infection in BCG-vaccinated humans. *Adv Tuberc Res*. 1965 ; 14 : 202-234.
 - 33) 岡 治道 : 結核症が伝染すると云う意味. 「結核病論」, 上巻, 永井書店, 東京, 1950, 13-39. (東西医学1934年4-5月より再録したものである)
 - 34) Catanzaro A : Nosocomial tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*. 1982 ; 125 : 559-562.
 - 35) Rogers EFH : Epidemiology of an outbreak of tuberculosis among school children. *Public Health Report*. 1962 ; 77 : 401-406.
 - 36) Riley RL, Knight M, Middlebrook G : Ultraviolet susceptibility of BCG and virulent tubercle bacilli. *Am Rev Resp Dis*. 1976 ; 113 : 413-418.
 - 37) Drion R, Peter A, Kromsigt GLJ : Tuberculosis epidemics in the Netherlands. *Bull IUAT*. 1965 ; 41 : 64-72.

TRANSMISSION OF TUBERCULOSIS (I)

Masakazu AOKI

Abstract BCG vaccination has been given to infants and children so extensively and repeatedly for more than 55 years in Japan that it is very difficult, or often impossible to diagnose tuberculosis infection by tuberculin testing. On the other hand, as the treatment of latent tuberculosis infection has become more and more important recently, diagnosis of infection is becoming more and more important at the occasions of contact survey. However, understanding of the health care workers about transmission of tuberculosis is incomplete frequently at present. This is the reason why the author has written this review. The author has described on the history of the progress of droplet nuclei infection theory, infectivity of tuberculosis by bacteriological status of the patients, impor-

tance of cough, susceptibility of the host, and environmental factor concerning transmission of tubercle bacilli in this issue.

Key words: Tuberculosis transmission, Droplet nuclei infection, Airborne infection, Infectivity of smear positive case, Infectivity of culture positive case, Sensitivity of the host, Compromised host, Air exchange

Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Masakazu Aoki, Japan Anti-Tuberculosis Association, 1-3-12, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0061 Japan. (E-mail: maoki@jatahq.org)