

結核新登録患者における初発および二次患者の実態

—愛知県の15年間の新登録患者の分析から—

¹井上 武夫 ²子安 春樹 ³服部 悟

要旨：〔目的〕結核感染の初発および二次患者の実態を知る。〔対象と方法〕1989年から2003年までの15年間に、愛知県の3保健所1支所で新登録された3,783名の患者登録票を再点検し、感染経路を同じくすると推定できる複数の発病者からなるクラスターを選別した。同一クラスター内の最初の登録者を初発患者とし、それ以後の登録者を二次患者とし、初発患者と最後の二次患者の登録期間を10年以内とした。〔結果〕特定可能な初発患者は106名、2.8%、二次患者は132名、3.5%であり、人口10万人あたり年間0.9人の初発患者から1.2人の二次患者が生じた。喀痰塗抹陽性の割合は、初発患者66.0%、二次患者27.3%、新登録患者全体で30.3%であり、初発患者において有意に高かった。初発患者の割合は、塗抹陽性全患者の6.1%、その他陽性全患者の1.8%、菌陰性全患者の1.1%であった。〔考察〕菌陰性患者の接触者からも二次患者が1.1%発生するが、同一または異なる感染源から両者が感染を受けたもので、初発患者は感染源ではない。この割合が一定と仮定すると、塗抹陽性およびその他陽性の全患者の1.1%である各12名が感染源に該当せず、残る66名が感染源である可能性が高い。〔結論〕初発患者の登録時菌所見の実態を明らかにし、その感染源としての可能性を推定した。
キーワード：結核、家族内感染、家族外感染、集団感染、小規模感染、後方視的研究

はじめに

わが国では、感染者20名以上の集団感染事例は、厚生労働省へ報告されることになっていて、1994年初から2004年6月までの10年間余で378件報告された¹⁾。他方、感染者5名から19名までの小規模感染事例は、結核感染の大半を占めていると考えられるが、実態を解明するには至っていない^{2)~4)}。著者はその原因を、①確実に診断される発病者を、感染の確実性に乏しい化学予防実施者と同等に扱うことに対するためらい、②小規模感染事例といえども頻繁に発生しているわけではないので、多数のサンプル獲得方法が確立されていない、の2点にあると考えた。その対策として、①発病者のみを対象とし、②愛知県の3保健所1支所で過去15年間に登録された患者3,783名を対象とした後方視的研究方法を採用した。

本研究により、多数の新登録患者の中に潜んでいる、

感染経路を同じくする複数の発病者からなるクラスターを選別し、その初発患者の新登録患者に占める割合と人口10万人あたりの年間人数を明らかにし、結核感染の実際とその登録時菌所見との関連を示そうとした。

対象と方法

研究対象：愛知県の3保健所1支所で1989年から2003年末までの15年間に新登録された、10市町の結核患者の登録票をすべて見直した。初感染結核、非結核性抗酸菌症、転症、および転入者を除外した、3,783名を研究対象にした。菌陰性の登録患者は、胸部X線所見により結核と診断され保健所に登録されたものであり、治療により結核以外の病名へ診断が変更されることがある。保健所では、このような事例は転症事例として登録を抹消している。

二次患者については、2005年6月末までの登録票を見直した。初発患者と二次患者が同一家族内で見られた

¹愛知県江南保健所、²愛知県瀬戸保健所、³愛知県豊川保健所

連絡先：井上武夫、愛知県江南保健所、〒483-8146 愛知県江南市布袋下山町西80 (E-mail: konan-hc@pref.aichi.lg.jp)

(Received 7 Sep. 2005 / Accepted 21 Oct. 2005)

場合を家族内発病、家族以外を家族外発病とした。家族内外にわたって見られた場合は家族外発病とした。

初発患者と二次患者の定義：登録票の接触者検診欄と家族結核歴欄の記載内容から、感染経路を同じくすると考えられる2名以上の登録患者を選別してクラスターとした。クラスターは、RFLP分析で一致した場合を表現する言葉であるが、ブドウの房が本来の意味である。動物の群れと異なり一つ一つのブドウの実はつながっている。そこで、本研究では、接触が濃厚で、他に感染源が認められない複数の発病者をクラスターとして表現した。家族以外の発病者が2名以上でRFLP分析を行い、一致しなかった3事例は除外した。また、接触者3名が発病したクラスターで、2名は発端者とRFLP分析が一致し、1名は不一致であった事例では、不一致の1名を除外して3名クラスターとした。最初に登録された患者をそのクラスターの初発患者とし、それ以降に登録された患者をすべて二次患者と定めた。初発患者と二次患者の間隔は10年間までとした。従って、クラスターは1名の初発患者と1名以上の二次患者により構成される。同一クラスター内の発病者数が2名のものを2名クラスター、3名のものを3名クラスターとした。また、10市町以外の居住者に対しても情報を入手し、同一クラスターに属する発病者数の正確な把握に努めた。

有意差検定：有意差の検定にはカイ二乗検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差あり、 $p < 0.001$ を高い有意差ありとし

た。5以下の数値を含む場合など、カイ二乗検定では判定困難の場合にはFisherの直接確率計算式を用いた。

結 果

初発および二次患者：対象地域で対象期間内に登録されていた初発患者は106名であった。この初発患者から発生した二次患者のうち、対象地域内で対象期間内に登録されたのは132名、地域外で登録されたのは6名、2004年以後に地域内で登録されたのは5名であった(Table 1)。対象地域外の二次患者6名のうち1名は、対象期間後の2004年に登録されており、2004年以後の登録は合計6名であった。対象地域で1988年までに登録されていた初発患者は23名で、その二次患者は33名、対象地域以外で登録されていた初発患者は16名、その二次患者は32名であった。確認できた初発患者の総数は145名、二次患者は208名であった。対象とした新登録患者3,783名に含まれる初発患者は106名、2.8%、二次患者は177名、4.7%、クラスターに所属しない孤立した患者は3,500名、92.5%であった。

132名の二次患者と106名の初発患者との登録間隔は、1年以内63名、47.7%、1～2年が21名、15.9%、2～3年が16名、12.1%、3～5年が24名、18.2%、5～10年が8名、6.1%であった(Table 2)。

対人口比：10市町の各年の10月1日の人口を15年分集計すると11,328,697人であり、人口10万人あたりの全

Table 1 Index and secondary TB patients in the 145 clusters

Registered area and year	Index patients	Secondary patients				Total
		Within area			Out of area	
		'89-'03	Till '88	'04-'05		
Within area						
1989 to 2003	106	132	0	5	6*	143
Till 1988	23	27	6	0	0	33
Out of area	16	18	0	0	14	32
Total	145	177	6	5	20	208

*This includes one secondary patient registered out of the area in 2004.

Table 2 Number of secondary patients subdivided by registration interval

Registration interval	Secondary patients	
	No.	%
Within 1 year	63	47.7
1 to 2 years	21	15.9
2 to 3 years	16	12.1
3 to 5 years	24	18.2
5 to 10 years	8	6.1
Total	132	100.0

結核罹患率は33.1であった。対象地域で対象期間内に登録されていた初発患者106名は、新登録患者3,783名の2.8%、この初発患者による地域内期間内二次患者は132名、3.5%であり、人口10万人あたりの初発患者は年間0.9人、二次患者は1.2人であった (Table 3)。今回は初発患者と二次患者の登録期間の間隔を10年以内としたが、5年以内とした場合の新登録患者に対する割合は、初発患者は100名、2.6%、二次患者は126名、3.3%、人口10万人あたりの初発患者は年間0.9人、二次患者は1.1人で、3年以内とした場合の新登録患者に対する割合は、初発患者88名、2.3%、二次患者110名、2.9%、人口10万人あたりの初発患者は年間0.8人、二次患者は1.0人であった。

登録間隔：登録間隔を10年から5年に短縮すると、登録間隔が5年から10年未満の2名クラスター8組は対象から除外され、初発患者は8名減少した。他方、1987年に初発患者の父親、1992年に長男、1994年に長女が登録されたクラスターは、期間内、菌陰性の長男を初発患者とする2名クラスターへ変更になり、研究対象の初発患者は1名増加した。さらに、域外、菌陰性の初発患者をもつ5名クラスターが分裂し、新たに域内、塗抹陽性の初発患者をもつ2名クラスターが生じた。減少8、増加2、差し引き6名減少して、初発患者は100名になった。

登録間隔の10年から3年への変更では、登録間隔が3年から10年未満の2名クラスター25組は対象から除外され、初発患者は25名減少した。他方、クラスターの分裂などにより新たな初発患者が7名生じたため、差

し引き18名の減少で、初発患者は88名となった。これに伴い、期間前から期間内へ3名、菌陰性から塗抹陽性へ2名、塗抹陽性から菌陰性へ4名の変更が加わった。変更になる初発患者の割合は、5年への短縮では100名中2名、2.0%であったが、3年への短縮では88名中7名、8.0%へ増加した。

登録時菌所見：喀痰塗抹陽性の占める割合は、初発患者の66.0%、二次患者の27.3%、新登録患者の30.3%であり、初発患者では他の2群より有意に高かった ($p < 0.001$) (Table 4)。菌陰性の占める割合は、初発患者15.1%、二次患者42.4%、新登録患者39.7%であり、初発患者では他の2群より有意に低かった ($p < 0.001$)。その他陽性の占める割合は、初発患者18.9%、二次患者30.3%、新登録患者30.0%であり、初発患者では新登録患者より有意に低かった ($p < 0.05$)。二次患者と新登録患者との間にはいずれも有意差は認められなかった。

初発患者の占める割合は、喀痰塗抹陽性全患者の6.1%、その他陽性全患者の1.8%、菌陰性全患者の1.1%であり、喀痰塗抹陽性患者に占める割合は、その他陽性患者および菌陰性患者に占める割合より有意に高かった ($p < 0.001$)。

家族内発病と家族外発病：106クラスターのうち、2名クラスターは82で77.4%、3名クラスターは16で15.1%、4名クラスターは4で3.8%、5名クラスターは3で2.8%、6名クラスターは1で0.9%であった。家族内発病の91名の初発患者のうち、2名クラスターの割合は82.4%、3名クラスターは11.0%であったが、家族外発病の15名の初発患者の場合は、2名クラスターは7で

Table 3 Percents of index and secondary patients in the 3,783 patients, and number of patients per 100,000 population subdivided by registration intervals

Registration interval	Index patients			Secondary patients		
	No. of pt	%*	Per 100,000 [#]	No. of pt	%	Per 100,000
Within 3 years	88	2.3	0.8	110	2.9	1.0
Within 5 years	100	2.6	0.9	126	3.3	1.1
Within 10 years	106	2.8	0.9	132	3.5	1.2

*Percents in 3,783 newly registered patients

[#]The population was 11,328,697 in the area for the 15 years.

Table 4 Results of TB examination in the index, secondary, and newly registered patients

Results of TB examination	Index pts		Secondary pts		Registered pts	
	No.	%	No.	%	No.	%
Smear (+)	70	66.0 ^{ab}	36	27.3 ^b	1,147	30.3 ^a
Culture (+)	20	18.9 ^c	40	30.3	1,135	30.0 ^c
Bacteriology (-)	16	15.1 ^{ab}	56	42.4 ^b	1,501	39.7 ^a
Total	106	100.0	132	100.0	3,783	100.0

^a $p < 0.001$, ^b $p < 0.001$, ^c $p < 0.05$

Table 5 Familial and non-familial infection subdivided by 3 factors

Factors	Familial		Non-Familial	
	No.	%	No.	%
No. of pts in a cluster				
2	75	82.4 ^a	7	46.6 ^a
3	10	11.0 ^b	6	40.0 ^b
4	4	4.4	0	0.0
5	2	2.2	1	6.7
6	0	0.0	1	6.7
Results of TB examination				
Smear (+)	56	61.5 ^c	14	93.3 ^c
Culture (+)	19	20.9	1	6.7
Bacilli (-)	16	17.6	0	0.0
Registered year				
1989-1993	42	46.2 ^d	1	6.7 ^d
1994-1998	34	37.4	5	33.3
1999-2003	15	16.5 ^e	9	60.0 ^e
Total	91	100.0	15	100.0

^ap=0.0043 ^bp=0.0087 ^cp=0.011 ^dp=0.0025
^ep=0.00071

46.6%, 3名クラスターは6で40.0%であった (Table 5)。家族内発病のクラスターは家族外に比べて、2名クラスターの割合が高く (p=0.0043), 3名クラスターの割合が低かった (p=0.0087)。

家族内発病では塗抹陽性の割合は61.5%, その他陽性は20.9%, 菌陰性は17.6%であった。家族外発病では塗抹陽性の割合は93.3%であり, その他陽性は1名のみで6.7%, 菌陰性は認められなかった。家族外発病は家族内発病より喀痰塗抹陽性の割合が有意に高かった (p=0.011)。その他陽性の家族外発病の初発患者は, 36歳の主婦で塗抹陰性培養陽性, 病型はbII2。隣人の1歳女児が2カ月後の接触者検診で肺結核, I/III 1Hと診断された。

15年間を5年間ごとに分けて推移を見ると, 初発患者106名は, 前期43名, 40.6%, 中期39名, 36.8%, 後期24名, 22.6%であった。家族内発病の91名は, 前期42名, 46.2%, 中期34名, 37.4%, 後期15名, 16.5%であり, 家族外発病の15名は, 前期1名, 6.7%, 中期5名, 33.3%, 後期9名, 60.0%であった。家族外発病の割合は, 家族内発病に比べて前期には有意に低く (p=0.0025), 後期には有意に高かった (p=0.00071)。

考 察

本研究により新登録患者は, クラスターに所属する①初発患者および②二次患者, クラスターに所属しない③孤立した発病者, に三分された。①初発患者の接触者からは, 登録後10年以内に1人以上の結核発病者が発生したが, 新登録患者の92.5%を占める③の接触者からは

新たな患者は認められなかった。初発患者の新登録患者全体に占める割合は2.8%, 人口10万人あたり0.9人であった。登録間隔が5年以内の場合は, 新登録患者の2.6%, 人口10万人あたり0.9人であり, 登録間隔が3年以内の場合は, それぞれ2.3%と0.8人であった。わが国の文献では, 亀田ら²⁾が大阪府で1976年前半に登録された患者815名の接触者を3年間追跡調査し, 二次患者45人, 5.5%, 化学予防者24人, 2.9%と報告した。山崎ら³⁾は, 京都府船井郡で1987年からの7年間に登録された患者232名の登録後2年間の後方視的調査をし, 二次患者4人, 1.7%, 化学予防者13人, 5.6%とした。浜島⁴⁾は, 札幌市で1987年から13年間に登録された患者6,777名の登録後5年間の後方視的調査をし, 二次患者145人, 2.1%, 化学予防者467人5.6%と記載した。しかし, 初発患者については, 亀田らは人数を記載せず, 山崎, 浜島はともに二次患者と化学予防者の感染源を区別せずに, 山崎らは14人, 浜島は382人と報告している。これらの数値は, それぞれの二次患者の人数より倍以上多い。したがって, 日本における結核発病の実態を, 二次患者を伴う初発患者の新登録患者に占める割合と, 人口10万人あたりの人数として示したものとでは, 他に報告がない。

本研究は, 最適なサンプルサイズの設定に有力な根拠を与えた。亀田らは, サンプルサイズが過小のため, 喀痰塗抹陽性群と培養陽性群との間の二次患者発生率に, 差を見出すことができなかった。統計学的な有意差を算定するためには, 100名以上の初発患者が必要である。新登録患者3,783名の2.8%が初発患者であったので, 100名の初発患者を得るためには, 約3,600名の新登録患者が必要であり, 罹患率25の場合, 背景人口として1,440万人が必要になる。これだけの人口を管轄する保健所はないので, 10年間以上を対象期間とした複数の保健所による後方視的共同研究以外に方法はない。3,600名の新登録患者の追跡調査による前方視的研究は, 財政的にも人的資源から見ても実現は不可能と思われる。

発病者1名を感染者6名と定義し, 感染者20名以上を集団感染事例と定義しているため, 二次患者の発生がない集団感染事例が増加している。1994年初から2004年6月末までに, 厚生労働省に報告された集団感染は378事例である。二次患者の発生を見ない事例は, 小学校での集団感染7事例中6事例, 85.7%, 中学校では24事例中17事例, 70.8%, 高校では44事例中19事例, 43.2%である。これらの事例と二次患者10名以上の大規模感染事例とを, 同じ集団感染事例としてカウントすることには議論の余地がある。また, 小学1, 2年, 中学1, 2年の学校検診時に1995年から2002年まで実施された, ツ反発赤径が5~9mmであった児童生徒へのBCG再

接種の影響はきわめて大きいと思われるが、十分調査されていない。さらに、亀田らの結果は、浜島の報告より二次患者の割合は有意に高く、化学予防者の割合は有意に低い ($p < 0.001$)。化学予防者の割合は時期によって大きく変化していることを示している。わが国の結核感染の実態を知るためには、診断根拠が確かな二次患者と不確かな化学予防者とは別々に区別し、集計することから始めなければならない。

接触機会のある2人の登録患者の場合、考えられる感染の実際は、①初発患者が感染源で二次患者は被感染者、②同一の感染源から2人とも感染、③別個の感染源から別々に感染³⁾、の3通りの可能性が考えられるが、有効な鑑別法が見当たらない。RFLP分析が不一致であれば①と②は否定できるが、一致した場合には①と②をRFLP分析では区別できない。③の場合でもRFLP分析が偶然一致することがある⁶⁾。本研究におけるクラスターは、家族、友人、同僚など濃厚接触が確認され、他に有力な感染源がないという条件を満たしているが、初発患者が二次患者の感染源との確認は、RFLP分析が一致した2事例以外はなされていない。初発患者106名のうち、菌陰性が16名、その他陽性が20名認められたが、家族検診を実施すると、喀痰塗抹陽性患者の家族でなくても、二次患者が発見されることを示している。その大半は①の感染源ではなく、②か③の関係と考えられる。菌陰性の16名は菌陰性全体1,501名の1.1%であり、これを感染源に該当しない割合と仮定し、かつ、すべての新登録患者に共通する割合と仮定すると、喀痰塗抹陽性全患者の1.1%である12名と、その他陽性全患者の1.1%である12名が感染源には該当しないことになる。これらを差し引いた塗抹陽性の58名とその他陽性の8名、合計66名が感染源である可能性が高い。これは全新登録患者の1.7%、塗抹陽性例の5.1%、その他陽性例の0.7%、人口10万人あたり0.58人である。

本研究では、初発患者の喀痰塗抹陽性割合が、二次患者および新登録患者の2倍以上となり、高い有意差が認められた。この結果も、初発患者の多くが感染源である可能性が高いことを示唆している。また、家族外に二次患者が発見された15名の初発患者では、喀痰塗抹陽性の割合は93.3%で、家族内にだけ二次患者が発生した91名の初発患者の61.5%より有意に高かった。反対に、菌陰性の割合は家族内発病では17.6%であったが、家族外発病では0%であった。二次患者を伴う初発患者が菌陰性であるためには、①双方が同一の感染源から同時に感染を受ける、②異なる感染源から同時または異時性に感染を受ける、③10年以内の登録間隔でどちらも発病する、④初発患者は菌陰性の早期に結核と診断を受ける、の最低4条件が必要である。家族とは生活の多くを長期

にわたり共有しており、家族が異なる場合より①と②の可能性がより高くなることが主因となり、菌陰性の割合が高いのではないかと考える。15年間を5年ごとに分けて推移を見たところ、家族内発病の割合が減少し、家族外発病の割合が増加していた。クラスター構成人数3名以上の割合が、家族外発病では53.4%で、家族内発病より有意に高いことから、その増加傾向は今後注意深く見守られなければならない。

初発患者と二次患者の登録間隔は、文献では、3年と5年が多く^{2)~4)}、RFLP分析では6年とするものもある⁷⁾。本研究では、結核感染の実際をより詳細に見るために、また、初発患者を多くするために登録間隔を10年とし、5年と3年に設定した場合の試算もした。10年を5年に短縮すると2名、10年を3年に短縮すると7名の初発患者の変更が生じた。これらの数値は、初発患者の2.0%と8.0%にあたる。3名以上のクラスターにおいて、二次患者が初発患者に変更され、初発患者の菌所見などの重要要素が変更されることになる。初発患者の臨床的特徴が変更される事態は避けなければならない。間隔を3年に短縮するとこの弊害がより多く現れるので、対象期間はできれば10年、最低でも5年とするのが良いのではないかと考える。

結 論

1. 化学予防実施者を除き、発病者のみを対象とした後方視的疫学研究により、感染経路を同じくする複数の発病者から構成されるクラスターを見出すことが可能である。
2. 初発患者は、新登録患者の2.8%、喀痰塗抹陽性患者の6.1%を占め、人口10万人あたり0.9人であった。このことから、初発患者100名を想定した疫学研究では、その背景人口は1,440万人必要である。これらを考慮すれば、前方視的研究は現在のわが国での実施はきわめて困難である。
3. 菌陰性の初発患者と二次患者との関係は、同一もしくは異なる未知の感染源から、同時もしくは別個に感染を受け、発病時期がたまたま接近していたものと推定される。この関係は、喀痰塗抹陽性患者およびその他陽性患者でも同程度に生じていると考えて無理はない。それぞれの1.1%である12名を差し引いた、喀痰塗抹陽性患者58名とその他陽性患者8名を加えた66名が、そのクラスターにおける感染源であったと推測できる。

文 献

- 1) 厚生労働省：結核集団感染事例一覧（平成16年10月1日現在）。2004。
- 2) 亀田和彦、久池井暢、堀井富士子、他：結核患者の家

- 族検診(第3報)―患者登録後3年目の実態と患者発生―. 結核. 1979; 54: 429-433.
- 3) 山崎美和, 小笹晃太郎, 下内 昭: 京都府船井郡における結核罹患率, 排菌の要因および二次感染の分析. 結核. 1996; 71: 7-12.
- 4) 浜島 泉: 結核家族内感染の調査. 結核. 2001; 76: 455-460.
- 5) Verver S, Warren RM, Munch Z, et al.: Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet*. 2004; 363: 212-214.
- 6) 高橋光良: 結核菌 DNA の RFLP 分析を用いた結核分子疫学の研究と実践. 結核. 2003; 78: 641-651.
- 7) Borgdorff MW, Nagelkerke NJD, de Haas PEW, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* depending on the age and sex of source cases. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 934-943.

————— Original Article —————

THE INDEX AND SECONDARY PATIENTS IN TUBERCULOSIS TRANSMISSION
— A Retrospective Epidemiological Study of 3,783 Patients Newly Registered
in Recent 15 Years in Aichi, Japan —

¹Takeo INOUE, ²Haruki KOYASU, and ³Satoru HATTORI

Abstract [Objectives] To elucidate the characteristics of the index and secondary patients in clusters containing multiple TB patients who were examined epidemiologically.

[Subjects and Methods] The subjects of this retrospective study were 3,783 TB patients registered in Aichi between 1989 and 2003. All recorded files were reviewed to identify multiple TB patients in the same transmission group. When multiple patients with a registration interval of less than 10 years were found in the same transmission group, the first patient was considered as the index case, and the other patients were regarded as secondary cases.

[Results] A total of 106 index patients and 132 secondary patients were found. The index patients occupied 2.8% of the total 3,783 registered patients, or 0.9 per 100,000 population. Secondary patients occupied 3.5% and 1.2 per 100,000. Of the 106 clusters, 77.4% consisted of two patients, 15.1% three patients, and 7.5% four or more patients. Smear-positive patients were found in 66.0% of the index patients, 27.3% of the secondary patients, and 30.3% of the 3,783 overall patients, and the differences were highly significant between the index and secondary patients, as well as between the index and overall registered patients ($p < 0.001$). The proportion of

the index patients to all registered patients was 6.1% for smear-positive patients, 1.8% for culture-positive patients, and 1.1% for bacilli-negative patients. The differences were highly significant between smear-positive and culture-positive patients, as well as between smear-positive and bacilli-negative patients ($p < 0.001$).

[Conclusion] The findings of this retrospective study suggest that 2.8% of the total registered patients, 6.1% of smear-positive patients, and 0.9 per 100,000 population was the index patients.

Key words: Tuberculosis transmission, Familial infection, Non-familial infection, Epidemic infection, Small-sized group infection, Retrospective study

¹Aichi Konan Health Center, ²Aichi Seto Health Center, ³Aichi Toyokawa Health Center

Correspondence to: Takeo Inoue, Aichi Konan Health Center, Nishi 80, Hoteishimoyama-cho, Konan-shi, Aichi 483-8146 Japan. (E-mail: konan-hc@pref.aichi.lg.jp)