

喀痰塗抹陰性，その他の菌陽性肺結核患者からの結核感染

¹井上 武夫 ²子安 春樹 ³服部 悟

要旨：〔目的〕喀痰塗抹陰性，その他の菌陽性肺結核患者（以下，他陽性患者）からの結核感染の実態を知る。〔対象と方法〕1989年から2003年までの15年間に，愛知県の6保健所3支所で新登録された8,339名の結核患者登録票を再点検し，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，初発患者数を患者数で除した数値を初発患者率とした。〔結果〕他陽性患者1,794名の初発患者率は2.3%であり，塗抹陽性2,640名の7.5%より低く（ $p < 0.001$ ），菌陰性2,688名の1.2%より高く（ $p < 0.01$ ），年齢階級別では40代と50代の間で有意差を認め（ $p < 0.05$ ），50歳未満と50歳以上の初発患者率は4.3%対1.7%（ $p < 0.01$ ）であり，50歳未満空洞型8.7%，同非空洞型2.6%，50歳以上空洞型2.4%，同非空洞型1.5%で50歳未満空洞型が有意に高かった（ $p < 0.01$ ， $p < 0.001$ ）。〔考察〕他陽性患者からの二次患者発生は少なく，偶発的二次患者発生と区別することが困難なため，実態解明がなされていない。〔結論〕他陽性患者からの結核感染は，患者年齢および病型に依存しており，50歳未満空洞型のみを高感染性として綿密な接触者健診を実施すべきである。

キーワード：喀痰塗抹陰性・菌陽性肺結核，結核感染，初発患者率，加齢，肺空洞病変，性差

はじめに

平成19年3月末をもって結核予防法は廃止され，結核は感染症法による規制を受けることになった。保健所が実施している接触者健診は，呼吸器症状継続月数にガフキー号数を乗じて得られる数値（感染危険度指数）が10以上であれば「最重要」，10未満を「重要」，0を「その他」とし，3段階に分けて対応してきたが¹⁾，明らかな空洞病変を伴う肺結核患者については，菌陰性であっても喀痰塗抹陽性患者と同様に「高感染性」と判断して綿密な接触者健診を行う²⁾ように変更されようとしている。しかし，肺空洞病変の有無が結核感染に大きな影響を与えることはよく知られているが³⁾⁴⁾，多数の症例を対象とした詳細な科学的解析はなされていない。特に，喀痰塗抹陰性，その他の菌陽性肺結核患者（以下，他陽性患者）からの結核感染の研究報告はきわめて少なく，確信をもって蔓延防止対策を推進することに戸惑いが生じている。

われわれは，他陽性患者からの二次患者発生が菌陰性

患者に比べ有意に多く認められることを報告したが⁵⁾，詳細な解析はサンプル数不足のためできなかった。本研究は，対象を8,339名の新登録結核患者に拡げ，他陽性患者1,794名からの二次患者発生を塗抹陽性患者，菌陰性患者および肺外結核患者と比較することにより，結核感染に關与する諸因子を明らかにしようとするものである。

対象と方法

研究対象 愛知県の6保健所3支所で1989年から2003年末までの15年間に新登録された，18市町の結核患者の登録票をすべて見直した。化学予防対象者，非結核性抗酸菌症，転症，転入者および死後登録者を除外した，8,339名の結核患者を研究対象にした。二次患者については，2007年6月末までの登録票を見直した。学会分類Ⅰ～Ⅲ型として登録された者をすべて肺結核としてそれ以外を肺外結核とし，Ⅰ型およびⅡ型を空洞型，Ⅲ型を非空洞型とした。

初発患者と二次患者の定義 対象患者の登録票の接触

¹愛知県師勝保健所，²愛知県一宮保健所，³愛知県豊川保健所

連絡先：井上武夫，愛知県師勝保健所，〒481-0004 愛知県北名古屋市鹿田西村前114 (E-mail: takeo_inoue@pref.aichi.lg.jp)
(Received 9 Jul. 2007 / Accepted 5 Nov. 2007)

者健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、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た。RFLP分析を行った8事例のうち、一致しなかった3事例は除外した。クラスターで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。また、18市町以外の居住者に対しても情報を入手し、初発患者の正確な把握に努めた。

すべての二次患者は初発患者と接触機会があることを登録票の記載から確認した。患者Aが発病し、その後Aの接触者Bが発病し、さらにBの接触者Cが発病し、AとCは接触が確認できない事例では、AおよびBを初発患者とする2組のクラスターとし、Bは2組において二次患者と初発患者として重複することになるが、初発患者として集計することとした。また、初発患者と二次患者の間隔は10年間までとした。従って、初発患者は登録後10年以内にその接触者から二次患者が発生する。二次患者には登録10年前までの間に接触した者の中に発病者があり、自らの登録後10年以内にその接触者から二次患者を生じない。

初発患者率 (ICR) 感染危険因子別に患者を分類し、その中に占める初発患者数を患者数で除したものを初発患者率 (Index Case Rate; ICR) とし、パーセント表示した。

$$ICR = NI/NA$$

なお、NAは分類したカテゴリーAに含まれる患者数、NIはカテゴリーAに含まれる初発患者数で、0からNAまでの数値を取りうる。従って、初発患者率は0%から100%までの数値を取りうる。また、定義により、各患者の登録後10年以内に二次患者が発生するのはNIの接触者に限られるため、初発患者率はそのカテゴリーに含まれる患者群から10年以内に二次患者が発生する割合を示している。

有意差検定 有意差の検定にはカイ二乗検定を用いた。

結 果

初発患者率 新登録患者8,339名のうち初発患者は287名、初発患者率は3.4%であった。肺結核患者7,122名のうち、他陽性は1,794名、喀痰塗抹陽性（以下、塗抹陽性）は2,640名、菌陰性は2,688名で、それぞれの初発患者は42名、199名、33名であり、初発患者率は2.3%、7.5%、1.2%であった。他陽性患者の初発患者率は塗抹陽性患者の初発患者率より低く ($p < 0.001$)、菌陰性患者のそれより高かった ($p < 0.01$, Table 1)。また、肺外結核患者1,217名の初発患者は13名、初発患者率は1.1%で菌陰性患者の初発患者率と変わらなかったが、他陽性患者との間には初発患者率の有意差を認めなかった。

他陽性患者の性別は男性1,147名、女性647名で、初発患者は28名と14名であり、初発患者率は男性2.4%、女性2.2%であった。塗抹陽性患者は男性1,834名、女性806名で、初発患者は147名と52名であり、初発患者率は男性8.0%、女性6.5%であった。菌陰性患者は男性1,751名、女性937名で、初発患者は23名と10名であり、初発患者率は男性1.3%、女性1.1%であった。いずれも男女間で初発患者率の有意差は認めなかった。

年齢階級別初発患者率 10歳ごとにみた他陽性の初発患者率は、20歳未満0%、20代6.1%、30代2.6%、40代5.0%、50代1.6%、60代1.8%、70代1.8%、80代1.7%、90代0%であり、40代と50代との間に有意差を認めた ($p < 0.05$, Table 2)。

50歳未満と50歳以上の2群に分け、登録時の菌所見別に初発患者率を比較すると、他陽性患者では4.3%対1.7% ($p < 0.01$)、塗抹陽性患者15.5%対5.0% ($p < 0.001$)、菌陰性患者1.9%対0.9% ($p < 0.05$)、肺外結核患者1.4%対0.9%であった (Table 3)。また、50歳未満群においても50歳以上群においても、他陽性患者の初発患者率は

Table 1 Index case rates (ICR) in 8,339 patients with tuberculosis

| Site | Bacteriological status | No. of pts | Index cases | ICR (%) |
|--------------------|--------------------------------------|------------|-------------|------------------|
| Pulmonary TB | Smear-negative and bacillus-positive | 1,794 | 42 | 2.3 ^a |
| | Smear-positive | 2,640 | 199 | 7.5 ^b |
| | Smear-negative and bacillus-negative | 2,688 | 33 | 1.2 ^c |
| Extra-pulmonary TB | | 1,217 | 13 | 1.1 |
| Total | | 8,339 | 287 | 3.4 |

Significant differences between a & b ($p < 0.001$), and a & c ($p < 0.01$).

Table 2 Index case rates (ICR) in smear-negative bacillus-positive TB patients subdivided by age

| Age (year) | No. of pts | Index cases | ICR (%) |
|------------|------------|-------------|------------------|
| 0 to 9 | 7 | 0 | 0.0 |
| 10 to 19 | 24 | 0 | 0.0 |
| 20 to 29 | 132 | 8 | 6.1 |
| 30 to 39 | 115 | 3 | 2.6 |
| 40 to 49 | 159 | 8 | 5.0 ^a |
| 50 to 59 | 248 | 4 | 1.6 ^b |
| 60 to 69 | 328 | 6 | 1.8 |
| 70 to 79 | 457 | 8 | 1.8 |
| 80 to 89 | 292 | 5 | 1.7 |
| 90 to 99 | 32 | 0 | 0.0 |
| Total | 1,794 | 42 | 2.3 |

A significant difference between a & b ($p < 0.05$).

Table 3 Index case rates (ICR) subdivided by age

| Site | Bacteriological status | Less than 50 years old | | | 50 years old or more | | |
|--------------------|--------------------------------------|------------------------|-------------|---------|----------------------|-------------|------------------|
| | | No. of pts | Index cases | ICR (%) | No. of pts | Index cases | ICR (%) |
| Pulmonary TB | | | | | | | |
| | Smear-negative and bacillus-positive | 437 | 19 | 4.3 | 1,357 | 23 | 1.7 ^a |
| | Smear-positive | 637 | 99 | 15.5 | 2,003 | 100 | 5.0 ^b |
| | Smear-negative and bacillus-negative | 873 | 17 | 1.9 | 1,815 | 16 | 0.9 ^c |
| Extra-pulmonary TB | | | | | | | |
| | | 347 | 5 | 1.4 | 870 | 8 | 0.9 |

^ap<0.01, ^bp<0.001, ^cp<0.05.

塗抹陽性患者のそれより低く (p<0.001), 菌陰性患者のそれより高かった (p<0.05) が, 肺外結核患者との間には有意差を認めなかった。

病型別初発患者率 病型別にみた他陽性の初発患者率は, 空洞型4.2%, 非空洞型1.7%であった (p<0.01)。年齢群別に分けてみると, 50歳未満空洞型8.7%, 同非空洞型2.6%, 50歳以上空洞型2.4%, 同非空洞型1.5%であり, 50歳未満空洞型は他の3群より有意に高かった (p<0.01, p<0.001, Table 4)。また, 50歳未満空洞型を除く3群相互の間には有意差を認めなかった。

二次患者の数と登録時菌所見 初発患者が他陽性の42クラスターを構成人数別にみると, 2名クラスター35, 3名クラスター6, 4名クラスター1であり, 二次患者は50名であった。その登録時菌所見は, 塗抹陽性13名, 他陽性9名, 菌陰性21名, 肺外結核6名, 不明1名であった。初発患者が塗抹陽性の199クラスターでは, 2名クラスター146, 3名クラスター35, 4名クラスター11, 5名クラスター5, 6名クラスター2であり, 初発患者と二次患者の重複が2クラスターあったため二次患者は277名であった。その登録時菌所見は, 塗抹陽性73名, 他陽性69名, 菌陰性102名, 肺外結核31名, 不明2名であった。初発患者が菌陰性の33クラスターでは, 2名クラスター31, 3名クラスター2であり, 二次患者は35名であった。その登録時菌所見は, 塗抹陽性4名, 他陽性5名, 菌陰性21名, 肺外結核5名であった。

2名クラスターに限った初発患者率は, 他陽性2.0%, 塗抹陽性5.5%, 菌陰性1.2%であり, 3名以上のクラスターの初発患者率は, 他陽性0.4%, 塗抹陽性2.0%, 菌陰性0.1%であり, いずれの場合も他陽性の初発患者率は菌陰性より高く (p<0.05), 塗抹陽性より低かった (p<0.001)。

考 察

結核感染はヒト結核菌によるヒトからヒトへの飛沫核感染であり, すべての結核発病者には同一空間を共有した感染源となるヒトが存在するはずであるが, 多くの発病者は感染源との接触を記憶していない。他方, 発病者

Table 4 Index case rates (ICR) in smear-negative bacillus-positive TB patients subdivided by age and cavitory lesion

| Age (y) | Cavitory | | | Non-cavitory | | |
|---------|------------|-------------|------------------|--------------|-------------|------------------|
| | No. of pts | Index cases | ICR (%) | No. of pts | Index cases | ICR (%) |
| <50 | 126 | 11 | 8.7 ^a | 311 | 8 | 2.6 ^c |
| ≥50 | 327 | 8 | 2.4 ^b | 1,030 | 15 | 1.5 ^d |
| Total | 453 | 19 | 4.2 ^e | 1,341 | 23 | 1.7 ^f |

Significant differences between a & b (p<0.01), a & c (p<0.01), a & d (p<0.001), and e & f (p<0.01).

の周囲から二次患者が発生することは稀である。これらは表裏一体であり, 後ろ向き研究と前向き研究を阻害して結核感染の実態解明を困難にしてきた。発生頻度の低いクラスターを解析して意味のある結果を得るためには, サンプル総数を大幅に増やすしかない。本研究対象である他陽性結核患者は塗抹陽性患者に比べて感染性が低いと見られ, サンプル数が少ないと菌陰性患者との間で初発患者率に有意差が認められない^{6)~9)}。

本研究では研究対象人数を前回の2倍強とし, 肺外結核を独立した項目にして分類した。結果は菌陰性患者と肺外結核患者の初発患者率がほとんど同じであり, 肺外結核の感染性はほぼ皆無であることから, 菌陰性患者からの感染はほぼ皆無としてよいと考える。肺外結核の初発患者とその二次患者, 菌陰性の初発患者とその二次患者との関係は, 感染源と被感染者ではなく, 特定されていない感染源から感染した二次患者同士が10年以内に偶発的に発病したものと考えるのが妥当である。

他陽性の初発患者率は菌陰性の初発患者率より有意に高いことが明らかになったが, その二次患者の大半は1名であった。前回の研究報告⁴⁾後, 二次患者が1名の初発患者を二次患者が2名, 3名の初発患者と同等に扱うのは不公平ではないかという意見が届いた。この意見の根底には, 二次患者1名のクラスターは真のクラスターではなく, 偶発的に生じたものではないかという疑念があると思われる。そこで, 二次患者が2名以上のクラスターの初発患者率を求めたところ, やはり他陽性は菌陰性より有意に高かった。また, 2名クラスターだけの初

発患者率においても、他陽性は菌陰性より高く、他陽性の2名クラスターすべてが偶発的に生じたのではないことは明らかである。他陽性患者の感染性は、感染性皆無と考えられる菌陰性患者と比べて高いと判定できる。

結核感染における加齢の影響については多くの研究がなされてきた^{9)~12)}。何歳を境に感染性が変化するかについては、感染性評価の手法により異なる。ツ反陽性の接触者を被感染者とみなしたオランダからの報告⁹⁾では、塗抹陽性患者80名のうち感染源と判定されたのは、40歳未満57%、40~59歳15%、60歳以上9%であり、40歳未満は他の2群と比べ有意に高い。他方、同じ報告で二次患者の感染源はそれぞれ42.9%、35.0%、0%であり、60歳以上は他の2群と比べ有意に低い。この報告には培養陽性患者127名と培養陰性患者92名の接触者ツ反結果が記載されているが、両群間で差がなかった。

本研究では、他陽性患者を10歳ごとに分けて比較した結果、40代と50代との間に初発患者率の有意の低下を認めた。そこで、50歳未満と50歳以上の2群に分けて比較したところ、他陽性患者、塗抹陽性患者だけでなく、菌陰性患者においても初発患者率は有意に低下していた。前回の報告⁴⁾では塗抹陽性の初発患者率を感染源率と名付け、10歳年齢階級別の比較を行ったが、今回と同じように40代の15.0%と50代の6.9%との間に有意差を認めた。しかし、50代と60歳以上の3.3%との間にも有意差を認めたため、60歳未満と60歳以上に分けてさらに詳細な分析を行った。他陽性の初発患者率は、50代から80代まで1.6%から1.8%までほぼ同じであり、塗抹陽性の初発患者率とはパターンが異なるようである。

年齢群により初発患者率が異なる原因はよく分からない。菌陰性患者においても有意差が認められたことから、50歳未満群は50歳以上群と比べて結核に感染し発病しやすい環境下にあると推測できる。接触者数が若年者は多いからではないか、とよく指摘されるが、接触者健診対象者は子や孫をもつ50歳以上群のほうが若年者より多いのが実態である。また、10歳未満の結核患者が大きく減少していることから、家庭内、地域内での結核感染の機会は低くなっていると考えられる。より感染の機会が多い危険な環境へ出入りし、接触者健診の対象としては浮かび上がってこない、一時的に空間を共有するだけの感染源と接触する機会が若年者は多いのではないかと推測できる。

「改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」²⁾では、喀痰塗抹陰性の患者は、原則として感染症法に基づく入院勧告の対象とはならないが、空洞病変を認める患者は相対的に感染性が高いので、綿密な接触者健診を実施するよう書かれている。他陽性の初発患者率は、非空洞型より空洞型が有意に高いという本研究結果

はこの見解を支持する。ただし、新「手引き」は年齢という重要因子をまったく考慮しないという弱点を旧「手引き」から引き継いでいる。本研究結果では、50歳以上の空洞型初発患者率2.4%は、50歳未満の非空洞型の2.6%とほぼ同じである。前者には綿密な接触者健診を実施し、後者には実施しないとする新「手引き」には説得力がない。喀痰塗抹陰性、その他の菌陽性肺結核患者の綿密な接触者健診は、50歳未満空洞型の事例のみに実施すれば十分と考える。

結 論

1. 初発患者率は登録時菌所見によって異なり、他陽性の初発患者率は菌陰性のそれより有意に高く、塗抹陽性のそれより有意に低い。また、菌陰性の初発患者率は肺外結核の初発患者率と変わらない。
2. 肺結核患者の初発患者率は、いずれの登録時菌所見においても50歳未満は50歳以上より有意に高い。
3. 他陽性の初発患者率は、50歳未満空洞型が8.7%で、50歳以上空洞型、50歳未満非空洞型および50歳以上非空洞型より有意に高い。喀痰塗抹陰性、その他の菌陽性肺結核患者の綿密な接触者健診は、50歳未満空洞型の事例のみに実施すれば十分である。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症対策室監修：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、37-46。
- 2) 石川信克監修、阿彦忠之、森 亨編：改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説。結核予防会、東京、2007、26-29。
- 3) 田辺栄一、松原史朗、河野和代子、他：名古屋市における結核集団感染—最近10年間の動向—昭和62年。名古屋市衛生局、1987、99-119。
- 4) 井上武夫、子安春樹、服部 悟：結核感染における加齢の影響—1,141名の喀痰塗抹陽性肺結核患者の疫学的研究—。結核。2006；81：567-571。
- 5) 井上武夫、子安春樹、服部 悟：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—。結核。2006；81：51-56。
- 6) 亀田和彦、久池井暢、堀井富士子、他：結核患者の家族健診（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。
- 7) 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。
- 8) 浜島 泉：結核家族内感染の調査。結核。2001；76：455-460。
- 9) van Geuns HA, Meijer J, Styblo K: Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969. Bull Int Union Tuberc. 1975；50：107-121。

- 10) 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.
- 11) Perez-Cuzman C, Vargas MH, Torres-Cruz A, et al.: Does aging modify pulmonary tuberculosis? A meta-analytical review. *Chest.* 1999 ; 116 : 961–967.
- 12) van den Brande P, Vijgen J, Demedts M: Clinical spectrum of pulmonary tuberculosis in older patients: Comparison with younger patients. *J Gerontology.* 1991 ; 46 : M204–209.

————— Original Article —————

TRANSMISSION OF TUBERCULOSIS FROM SMEAR-NEGATIVE BACILLUS-POSITIVE PULMONARY TB PATIENTS

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

Abstract [Objectives] To elucidate TB transmission from smear-negative bacillus-positive patients.

[Subjects and Methods] The subjects of this retrospective study were 8,339 TB patients registered in Aichi Prefecture between 1989 and 2003. Of these patients, 7,122 had pulmonary TB and 1,217 had extra-pulmonary TB. Bacteriological examination for the pulmonary patients revealed sputum smear-positive in 2,640, sputum smear-negative bacillus-positive (SNBP) in 1,794, and smear-negative bacillus-negative (SNBN) in 2,688.

All registration files were reviewed to identify epidemiological links of patients. When linked patients with an interval of the dates of registration of less than 10 years were found, the initial case was considered as the index case, and the other patients were regarded as secondary cases.

An index case rate (ICR) for a category of patients was defined as follows; $ICR = NI/NA$, where *NA*: Number of TB patients in a category A, and *NI*: Number of index cases in category A.

[Results] A total of 287 patients were considered as index cases, and the ICR was 3.4%. The ICRs were 2.3% for the SNBP patients, 7.5% for the smear-positive patients, 1.2% for the SNBN patients, and 1.1% for the extra-pulmonary tuberculosis patients. The SNBP patients had a significantly higher ICR than the SNBN patients ($p < 0.01$), and a significantly lower ICR than the smear-positive patients ($p < 0.001$). In the SNBP patients, the ICRs were 5.0% for those aged 40 to 49 years and 1.6% for those aged 50 to 59, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). All patients were grouped into two groups; younger patients with an age

of less than 50 years and elder patients with an age of 50 years or higher. The ICRs showed significant differences between the younger patients and the elder patients as follows: 4.3% vs 1.7% for the SNBP patients ($p < 0.01$), 15.5% vs 5.0% for the smear-positive patients ($p < 0.001$), and 1.9% vs 0.9% for the SNBN patients ($p < 0.05$). The chest X-ray showed cavitory lesion in 453 SNBP patients. The ICRs were 8.7% for 126 cavitory younger SNBP patients, 2.6% for 311 non-cavitory younger SNBP patients, 2.4% for 327 cavitory elder SNBP patients, and 1.5% for 1,030 non-cavitory elder SNBP patients. The ICR for the cavitory younger SNBP patients was significantly higher than those for the other three subgroups ($p < 0.01$ to $p < 0.001$).

[Conclusion] These findings suggest that TB transmission from SNBP patients depends on the patient's age and the cavity formation, and that patients aged less than 50 years with cavitory pulmonary TB is the most important target for the epidemiological research.

Key words : Smear-negative bacillus-positive pulmonary tuberculosis, TB transmission, Index case rate, Aging, Cavitory lesion, Gender difference.

¹Aichi Shikatsu Health Center, ²Aichi Ichinomiya Health Center, ³Aichi Toyokawa Health Center

Correspondence to: Takeo Inoue, Aichi Shikatsu Health Center, 114 Shikata Nishimuramae, Kitanagoya-shi, Aichi 481-0004 Japan. (E-mail: takeo_inoue@pref.aichi.lg.jp)