

10,088 名の新登録結核患者におけるクラスター所属二次患者率

¹井上 武夫 ²子安 春樹 ³服部 悟

要旨：〔目的〕菌陽性患者を初発患者とする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7保健所4支所で新登録された10,088名の結核患者登録票を再点検し、感染経路を同じくする2名以上の発病者からなるクラスターを選別し、菌陽性患者を初発患者とする二次患者の新登録患者に占める割合をクラスター所属二次患者率（CSR）、菌陽性患者の中に占める菌陽性の初発患者+二次患者の割合をクラスター率とした。〔結果〕二次患者は417名、全体のCSRは4.1%であり、塗抹陽性3,332名の3.5%、他陽性2,139名の3.8%、菌陰性3,158名の5.4%、肺外結核1,459名の3.4%であり、菌陰性のCSRは他の3群より高かった（ $p<0.01\sim p<0.001$ ）。年齢階級別CSRは、10歳未満42.5%、10代30.3%、20代11.2%、30代7.4%、40代4.6%、50代3.2%、60代2.4%、70代1.8%、80代1.3%、90代0.6%であり、10代と20代（ $p<0.001$ ）、20代と30代（ $p<0.05$ ）、30代と40代（ $p<0.05$ ）との間に有意差を認めた。男性のCSRは2.9%で女性の6.3%と比べ有意に低かった（ $p<0.001$ ）。クラスター率は8.8%で、10代と20代（37.1%対21.1%、 $p<0.001$ ）および40代と50代（16.4%対8.5%、 $p<0.001$ ）の間に有意差を認めた。〔考察〕CSRは登録10年前までに菌陽性患者と濃厚に接触していることが確認された患者の割合を示すものであり、見知らぬ患者からの感染および感染後長期間経てからの発病が少ないほどCSRは高くなる。〔結論〕CSRは年齢、性別、登録時菌所見と密接に関係しており、若年者、女性、菌陰性肺結核で高い。クラスター率は年齢が若いほど高い。

キーワード：クラスター所属二次患者率、クラスター率、喀痰塗抹陽性肺結核、菌陽性肺結核、濃厚接触者、結核感染、加齢、性差

はじめに

われわれは、互いに接触機会のある結核患者2名以上が10年以内に登録された場合をクラスターと捉え、その初発患者を感染源と見なして特徴を解析し、結核感染の実態を明らかにしてきた^{1)~3)}。他方、分子疫学的研究では、クラスター所属の二次患者と二次患者以外の患者との比（Ratio）である伝播指数（Transmission index; TI）を用いて感染の拡がりを比較している^{4) 5)}。すべての結核発病者は感染源であるヒトから感染した二次患者であるが、われわれのクラスター所属二次患者は、①登録される10年前までに感染源と接触している、②その感染源とは見ず知らずの関係ではない、という2点で特別な二次

患者といえる。偶発的な接触による感染および感染後長期間経ての発病者とは対極にあり、クラスター所属二次患者の割合がどれほどかを知ることが、結核感染を新しい角度から把握することにつながる。

対象と方法

研究対象 愛知県の7保健所4支所で1989年から2003年末までの15年間に新登録された、30市町村の結核患者10,088名を対象にした。対象とした30市町村の15年間累計年間人口は34,453,738人である。1988年から全国結核発生動向調査システムが全面的に運用され、対象患者の基礎的な情報は電子化されているが、感染源に関する情報は入力されていないので、患者登録票をすべて見直し

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 21 Jan. 2008 / Accepted 8 Apr. 2008）

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は除外した。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た。

初発患者と二次患者の定義 対象患者の登録票の接触者健診欄と家族結核歴欄の記載内容から、互いに接触機会のある結核患者2名以上が10年以内に登録された場合をクラスターとした。なお、家族結核歴欄には家族以外でも職場、地域内で結核患者がいた場合にはその旨記載することになっている。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クラスター所属二次患者（以下、二次患者）と定めた。初発患者が菌陽性肺結核のクラスターを本研究の対象とし、初発患者が菌陰性肺結核または肺外結核のクラスターは除外した。

クラスターに所属する患者が1988年以前と対象期間内にまたがって登録されている場合には、その患者の登録票を見直した。対象患者の接触者から発生する二次患者については、2007年末までの登録票をすべて見直した。また、30市町村以外に居住する登録患者についても管轄する保健所に依頼して情報を入手し、初発患者および二次患者の正確な把握に努めた。初発患者または二次患者が登録票で確認できない場合にはクラスターと認めず除外した。

RFLP検査を行った8事例のうち、一致しなかった3事例は除外した。この3事例の発生場所は、医療機関1事例、従業員1,000名以上の事業所2事例で、患者相互の接触は希薄で確認のためにRFLP検査を実施していた。

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、二次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いる。

クラスター所属二次患者率 (CSR) 登録時菌所見別、部位別、性別、年齢階級別に患者を分類し、その中に占める二次患者数を患者数で除したものをクラスター所属二次患者率 (Clustered secondary case rate; CSR) とし、パーセント表示した。

$$CSR = NCS / NA$$

なお、NAは分類したカテゴリーAに含まれる新登録患者数、NCSはカテゴリーAに含まれる二次患者数で、0

からNAまでの数値をとりうる。したがって、CSRは0%から100%までの数値をとりうる。また、分子である二次患者は分母に含まれるが、その感染源が分母に含まれているとは限らない。さらに、1988年以前あるいは対象の30市町村以外で登録された初発患者の二次患者であっても、対象期間内に30市町村で登録されたものはすべて算出の対象とした。

クラスター率 感染危険因子別に菌陽性患者を分類し、その中に占める初発患者と二次患者を加算した数値を菌陽性患者数で除したものをクラスター率とし、パーセント表示した。

$$\text{クラスター率} = (NIC + NCS) / NA$$

なお、NAは分類したカテゴリーAに含まれる菌陽性患者数、NICとNCSはカテゴリーAに含まれる菌陽性の初発患者数と二次患者数である。この初発患者はすべて対象期間内に30市町村で登録されており、2004年以降2007年末までに登録した患者の中だけにその二次患者が確認された者も含めた。

個人情報の保護 保健所は法に基づき結核患者に関する個人情報を収集している。保健師2名が各保健所に配置され、患者本人、家族、医療関係者と面接して情報を得ており、保健所間で精度に大きな差は認められなかった。収集した患者情報は患者登録票に記入され、永年保存されているので、昭和30年代の登録票まで調べることが可能である。その利用は愛知県個人情報保護条例によって制限されている。しかし、個人が特定されないよう発表することを前提に、研究目的に個人情報を利用することは条例で認められており、利用目的、利用者の範囲、利用対象、利用場所、データ保管責任者、保管方法、発表方法等を文書にして各保健所長に対して個人情報利用を申し入れ、許可を得てデータベースを作成した。

有意差検定 有意差の検定にはカイニ乗検定を用いた。

結 果

クラスター所属二次患者率 (CSR) 新登録患者10,088名のうち二次患者は417名、CSRは4.1%であった。二次患者417名の初発患者は、喀痰塗抹陽性肺結核（以下、塗抹陽性）272名、喀痰塗抹陰性・その他菌陽性肺結核（以下、他陽性）51名であり、その内訳は、対象期間内に域内で登録された患者それぞれ221名と41名、1988年以前に登録された患者35名と8名、域外で登録された患者16名と2名であった。最も早い初発患者は1981年9月に登録された。なお、二次患者であり初発患者でもある重複者が30代と50代に各1名認められ、二次患者としてカウントした。

肺結核患者8,629名のうち、塗抹陽性は3,332名、他陽性は2,139名、菌陰性は3,158名で、それぞれの二次患者

Table 1 Clustered secondary case rates in 10,088 TB patients subdivided by bacteriological status of tuberculosis

Site	Biological status	No. of patients	Secondary cases	CSR
Pulmonary TB				
	S (+) B (+)	3,332	116	3.5 ^b
	S (-) B (+)	2,139	82	3.8 ^c
	S (-) B (-)	3,158	170	5.4 ^a
	Total	8,629	368	4.3
Extra-pulmonary TB				
		1,459	49	3.4 ^d
Total				
		10,088	417	4.1

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

Table 2 Clustered secondary case rates subdivided by age

Age	No. of patients	Secondary cases	CSR
0 to 9	40	17	42.5
10 to 19	165	50	30.3
20 to 29	854	96	11.2
30 to 39	690	51	7.4
40 to 49	1,037	48	4.6
50 to 59	1,508	48	3.2
60 to 69	2,068	49	2.4
70 to 79	2,219	40	1.8
80 to 89	1,351	17	1.3
90 to 99	156	1	0.6
Total	10,088	417	4.1

Significant differences between a & b ($p < 0.001$), b & c ($p < 0.05$), and c & d ($p < 0.05$).

Table 3 Cluster rate, index case rate, and CSR in 5,471 bacillary pulmonary TB patients subdivided by age

Age	No. of patients	Index cases	Secondary cases	Cluster rate	Index case rate	CSR
0 to 9	9	1	5	66.7	11.1	55.6
10 to 19	62	4	19	37.1 ^a	6.5	30.6 ^g
20 to 29	375	41	38	21.1 ^b	10.9	10.1 ^h
30 to 39	328	27*	24	15.5	8.2	7.3
40 to 49	531	59	28	16.4 ^c	11.1 ^e	5.3
50 to 59	768	38*	27	8.5 ^d	4.9 ^f	3.5
60 to 69	1104	43	25	6.2	3.9	2.3
70 to 79	1331	44	20	4.8	3.3	1.5
80 to 89	869	24	12	4.1	2.8	1.4
90 to 99	94	1	0	1.1	1.1	0.0
Total						
	5,471	282	198	8.8	5.2	3.6

*One patient was omitted because of double booking.

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

は116名, 82名, 170名であり, CSRは3.5%, 3.8%, 5.4%であった。また, 肺外結核患者1,459名のCSRは3.4%であった。菌陰性患者のCSRは塗抹陽性患者よりきわめて高く ($p < 0.001$), 他陽性患者および肺外結核患者より高かった (それぞれ $p < 0.01$, Table 1)。

男性患者6,546名のうち二次患者は193名, CSRは2.9%であり, 女性患者3,542名の二次患者224名, CSR 6.3%と比べきわめて低かった ($p < 0.001$)。

10歳年齢階級別に見たCSRは, 10歳未満42.5%, 10代30.3%, 20代11.2%, 30代7.4%, 40代4.6%, 50代3.2%, 60代2.4%, 70代1.8%, 80代1.3%, 90代0.6%であり, 10代と20代 ($p < 0.001$), 20代と30代 ($p < 0.05$), 30代と40代 ($p < 0.05$) との間に有意差を認めた (Table 2)。

クラスター率 菌陽性患者5,471名のうち初発患者は282名, 二次患者は198名, クラスター率は8.8%であった。初発患者のうち20名は, その二次患者すべてが2004年以降に発病し登録された。10歳年齢階級別に見たクラ

スター率は, 10歳未満66.7%, 10代37.1%, 20代21.1%, 30代15.5%, 40代16.4%, 50代8.5%, 60代6.2%, 70代4.8%, 80代4.1%, 90代1.1%であり, 10代と20代 ($p < 0.001$), 40代と50代 ($p < 0.001$) との間に高い有意差を認めた (Table 3)。また, 初発患者率は40代と50代の間に (11.1%対4.9%, $p < 0.001$), CSRは10代と20代の間に (30.6%対10.1%, $p < 0.001$) 有意差を認めた。

考 察

CSRは分子疫学で用いられているTI⁴⁾を意識して考案した。計算式の分子は同じクラスター所属二次患者数であるが, CSRはカテゴリーを同じくする全患者数を分母に, TIは全患者数から分子でもある二次患者数を除外した数値を分母にしている。CSRは率 (Rate), TIは比 (Ratio) であり, 分母に分子が含まれているかいないかの表現方法が異なるだけで, 二次患者の大きさを表すという点で内容は同じである。計算式の意味するところは

同じであっても、疫学と分子疫学の手法の相違によって、実際に用いた結果は大いに異なる。初発患者をA、二次患者をB、Cとするクラスターを想定し、CSRとTIの相違を見ると、①CSRではAは菌陽性患者であるがBおよびCの菌所見は問わないのに対し、TIではABCとも培養陽性でRFLP検査を終了していないなくてはならない、②CSRではAとBおよびAとCの接触が確認されているが、TIでは接触の有無は問わない、③Cは研究対象期間内に対象地域内で登録されている点では一致しているが、CSRではAおよびBの登録時期と登録場所は研究対象の時期以前であっても他地域であってもかまわないのに対して、TIではAおよびBも研究対象期間内に対象地域内で登録されている、の3点で大きく異なっている。研究は一定期間内に発生した患者を対象にする。疫学調査ではそれ以前の情報を収集することは容易であるが、分子疫学ではそれ以前のRFLP検査結果と照合できることは稀である。この結果、クラスターを構成する患者のうち、研究期間内の最初に登録された患者が初発患者か二次患者かの判定基準が異なる。Aが研究対象期間前または対象地域外で登録され、BおよびCが対象期間内に対象地域内で登録された場合を想定すると、CSRではBおよびCは二次患者として分子と分母にカウントされるが、TIではBが初発患者と見なされ分母に、Cのみが二次患者として分子にカウントされる。また、本研究で明らかにしたように、二次患者には菌陰性の早期発見者が少ない。疫学調査に基づくCSRでは菌陰性患者を二次患者としてカウントできるが、TIでは結核菌が得られない菌陰性患者はRFLP検査ができないため対象にできない。

本研究では、対象期間の前後、対象地域の内外にまたがっていても、互いに接触機会のある結核患者2名以上が10年以内に登録されていればクラスター形成と見なした。対象患者の感染源と考えられる患者が対象期間前に登録されているかどうかは、疫学調査の聞き取り調査によって容易に把握できる。CSRは対象患者の中に占める二次患者の割合を比較することを目的にしているので、研究対象前または対象地域外で初発患者が登録されている場合でも、対象期間内に対象地域内で登録された患者であれば二次患者としてカウントすべきと考えた。他方、研究対象期間内には二次患者が発生せず、対象期間後に二次患者が発生した事例が20件認められた。2007年末までの登録票を見直したが、2003年末に登録された患者は4年間しか経過観察していないことになり、さらなる時間の経過により新たに初発患者の定義に該当する患者が現れる可能性は否定できない。従って、真のクラスター率は本研究結果より若干高いと考えられる。この乖離は、感染から発病までの期間が長い結核研究においては、疫学研究、分子疫学研究ともに不可避であり補正で

きない。疫学研究ではまだしも、対象期間から10年経過した時点で再調査すれば正確なクラスター率を得ることは可能である。しかし、そのためには10年待たなくてはならず、また、その時点でのデータは10年前までのデータであって最新のデータとは言えなくなり、研究する意義が薄らいでしまう。結核の疫学データとは元来こうした乖離を内蔵していることを前提とし、研究結果を評価するのが現実的対処と考える。なお、クラスターの定義である初発患者と二次患者の登録間隔を、5年以内とすればよいのではないかと疑問については、既に発表した論文において検討している⁹⁾。

CSRの示す数値は罹患率とは大きく異なった。わが国の結核罹患率は老年者、男性で高いが、CSRは罹患率とは正反対に若年者、女性で高かった。両者は結核感染を異なる視点から捉えている。すべての結核患者は排菌患者から感染を受けた二次患者であるが、CSRのクラスター所属二次患者は、登録10年前までの間に菌陽性患者と接触していることを疫学調査により確認された特殊な二次患者である。家族、親族に結核患者がいることが聞き取り調査によって把握されることは稀ではない。しかし、10年前までと限定すると該当者はきわめて少なくなる。また、見ず知らずの排菌者との行きずりの接触は記憶に残らず、聞き取り調査では把握されない。これらから、CSRは、①身近な排菌患者から感染し、②短期間の間に発病した患者が多いほど高くなり、行きずり感染と既感染者の発病が多いほど低くとなると考えられる。

本研究では、菌陰性患者のCSRが塗抹陽性患者と比べきわめて高かったが、定期外健診での発見、接触者への有症状時受診の勧奨、医療機関受診時の問診で結核患者との接触歴申し出など、接触者への働きかけによって結核がより早期に発見される割合が増加していることが推測される。

男性は女性と比べてCSRが低かった。家族内感染では、初発患者は男性が多く、二次患者は女性が多いことが既に明らかになっている³⁾。本研究でも二次患者417名のうち男性は193名、46.3%であり、女性より若干少ない程度だが、全患者の64.9%が男性であるため、男性のCSRは女性の半分以下の低さとなった。男性は女性と比べて見ず知らずの患者からの感染機会が多いことを示唆している。

本研究は、20歳未満のCSRが32.7%であり、10代のCSRは20代より高く、20代は30代より高く、30代は40代より高いことを明らかにした。20歳未満のCSRはTIの計算式を用いると0.49である。20歳未満の新登録患者のほぼ3人に1人は身近な感染源との接触により感染を受けていることになる。オランダでの分子疫学的研究によるTIでも、25歳未満0.77、65歳以上0.14と、若年者で

高く高齢者で低いことが報告されている⁴⁾。

クラスター率の算出について、分子疫学では培養陽性患者を母数にしていること、塗抹陰性、菌陽性患者からの結核感染もありうる¹⁾²⁾ことから、本研究では菌陽性患者の中に占める菌陽性の初発患者プラス二次患者の割合をクラスター率と定義した。クラスター率もCSRと同様に年齢が若いほど高かった。10代と20代の有意差はCSRの有意差を、40代と50代の有意差は初発患者率の有意差をそれぞれ反映したものである。50歳未満はすべての年代でクラスター率が15%以上であり、接触者健診の最重要対象とすべきであることが明らかになった。

結 論

1. クラスター所属二次患者は、身近な排菌患者から感染した患者が多く、見ず知らずの排菌患者との行きずりの接触により感染した患者は少ない。
2. CSRは年齢と密接に関係しており、20歳未満では32.7%ときわめて高く、10代より20代、20代より30代、30代より40代が有意に低い。また、男性のCSRは女性より有意に低い。年齢が高くなるほど、男性は女性と比べ、行きずりの接触による感染機会が増加することを示唆している。
3. 50歳未満のクラスター率は15%以上であり、接触者健診を重点的に行うべき対象である。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 井上武夫, 子安春樹, 服部 悟: 家族内, 家族外結核感染における感染源と二次患者の男女比。結核. 2006; 81: 645-650.
- 4) 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.
- 5) 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.

Original Article

CLUSTERED SECONDARY CASE RATE IN 10,088 PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

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

Abstract [Objectives] To elucidate characteristics in clustered secondary TB patients transmitted from culture positive pulmonary TB patients.

[Subjects and Methods] The subjects of this retrospective study were 10,088 TB patients registered in Aichi Prefecture between 1989 and 2003. Pulmonary TB was found in 8,629 patients, and 1,459 had extra-pulmonary TB. Bacteriological examination revealed sputum smear-positive (SPBP) in 3,332, sputum smear-negative bacillus-culture-positive (SNBP) in 2,139, and smear-negative bacillus-culture-negative (SNBN) in 3,158.

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 first case was considered as the index case, and the other patients were regarded as secondary cases.

A clustered secondary case rate (CSR) for a category of patients was defined as follows; $CSR = NCS/NA$, where NA : number of TB patients in a category A, and NCS : number of secondary cases in category A.

A cluster rate for a category of bacillary pulmonary patients was defined as follows; $Cluster\ rate = (NIC + NCS) / NA$, where NA : number of TB patients in a category A, NIC : number of index cases in category A, and NCS : number of secondary cases in category A.

[Results] A total of 417 patients were considered as clustered secondary cases, and the CSR was 4.1% in total. The CSRs were 3.5% for the SPBP patients, 3.8% for the SNBP patients, 5.4% for the SNBN patients, and 3.4% for the extra-pulmonary patients. The CSR in SNBN patients was significantly higher than the SPBP patients ($p < 0.001$). The significant differences in the CSRs were found between the SNBN patients and the SNBP patients ($p < 0.01$), as well

as between the SNBN patients and the extra-pulmonary patients ($p < 0.01$).

The CSRs were 42.5% in patients aged 0–9, 30.3% in those aged 10–19, 11.2% in those aged 20–29, 7.4% in those aged 30–39, 4.6% in those aged 40–49, 3.2% in those aged 50–59, 2.4% in those aged 60–69, 1.8% in those aged 70–79, 1.3% in those aged 80–89, and 0.6% in those aged 90–99. There were significant differences in the CSRs between those aged 10–19 and those aged 20–29 ($p < 0.001$), between those aged 20–29 and those aged 30–39 ($p < 0.05$), and between those aged 30–39 and those aged 40–49 ($p < 0.05$). The male patients showed significantly lower CSR than female patients (2.9% vs 6.3%, $p < 0.001$). The cluster rate for the 5,471 bacillary patients was 8.8%. The cluster rates were significantly different between those patients aged 10–19 and those aged 20–29 (37.1% vs 21.1%, $p < 0.001$), as well as between those aged 40–49 and those aged 50–59 (16.4% vs 8.5%, $p < 0.001$).

[Conclusion] These findings suggest that the CSR is closely related with patient's age, gender, and bacillary findings, and that the CSR is significantly high in young, female, and SNBN patients.

Key words: Clustered secondary case rate, Cluster rate, Smear-positive pulmonary TB, Culture positive pulmonary TB, Close contact, TB transmission, Aging, 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)