

接触者健診における発病例の検討

¹松本 健二 ¹三宅 由起 ¹有馬 和代 ¹小向 潤
¹團野 桂 ¹吉田 英樹 ¹廣田 理 ¹甲田 伸一
¹寺川 和彦 ²下内 昭

要旨：〔目的〕接触者健診で発見された結核発病例を分析・評価することにより今後の対策に役立てる。〔方法〕2005～2008年，大阪市の接触者健診で二次患者が発生した事例における初発患者と二次患者を対象とした。感染診断はツベルクリン反応，あるいはQFTを行った。発病の有無は胸部エックス線検査によって行われ，原則として接触者健診直後，6カ月後，1年後，2年後に行われた。〔結果〕①初発患者の状況：二次患者を認めた初発患者は131例で，空洞を認めた例は67.7%，喀痰塗抹3＋は51.5%であった。3カ月以上の発見の遅れは50.4%であった。②二次患者の状況：二次患者は177例で，このうち6カ月未満に107例が発見された。6カ月後から2年後健診で発見された二次患者70例のうち，年齢のため感染診断を行わなかった例は50%であり，内訳は40歳代が11例，50歳代が8例，60歳以上が16例であった。また，潜在性結核感染症と診断されたが治療を拒否あるいは中断し発病した例が17.1%であった。〔考察〕二次患者の発生を少なくするためには，初発患者の発見の遅れを改善することが重要であると考えられた。6カ月以降の二次患者の発生では，年齢のため感染診断をせずに発病した例が多かったため，感染リスクや，発病リスクなどに応じた年齢の設定が今後の課題と考えられた。また，潜在性結核感染症治療を患者が拒否あるいは中断し，発病に至った例が多く，入念な説明が必要と考えられた。

キーワード：接触者健診，初発患者，二次患者，潜在性結核感染症，感染診断，発見の遅れ

緒 言

大阪市の2008年の患者発見率は，一般住民における結核健診では0.03%（14/52583）であったが，接触者健診では0.47%（37/7937）であった¹⁾。接触者健診で発見された結核患者の中には初発患者の発見の遅れが著明であった例や，接触者健診において感染診断が不要と診断されその後発病した例や，潜在性結核感染症と診断されたが治療を拒否あるいは中断後に発病した例が含まれていた²⁾。振り返ってみれば発病予防が可能であったと考えられる例が少なくない。しかし，これまで接触者健診における発病例を詳細に検討した報告は見当たらなかった。

今回，大阪市の接触者健診において発見された結核発病例を分析・評価することにより若干の知見を得たので

報告する。

対象と方法

2005～2008年，大阪市の結核接触者健診で二次患者が発生したと考えられた事例における初発患者と二次患者を対象とした。初発患者と二次患者の遺伝子型別解析（Variable number of tandem repeats, VNTRあるいはRestriction fragment length polymorphism, RFLP）を実施した例で不一致であった例は除外した。接触者健診は大阪市保健所作成の結核対策マニュアルに基づいて，各区保健福祉センターあるいは保健所の医師らによって行われた。すなわち，感染源と考えられる初発患者の感染性の高さと，接触者の発病リスクや接触状況の濃厚度などから接触者健診の要否を判定した。感染診断はツベルクリン反

¹大阪市保健所，²結核予防会結核研究所

連絡先：松本健二，大阪市保健所，〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000
 (E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)
 (Received 12 Jul. 2011/Accepted 10 Sep. 2011)

応（ツ反）、あるいはQuantiFERON®-TB 2nd Generation（QFT）が行われた。QFTは2007年より、一部の接触者に検査され、2008年5月より本格導入となった。潜在性結核感染症の対象年齢は2005年から2007年までは原則として39歳以下で、2008年より49歳以下と拡大した。発病の有無は胸部エックス線検査（胸部XP）によって行われ、必要に応じて喀痰検査や胸部CT検査が追加された。胸部XPは原則として接触者健診直後、6カ月後、1年後、2年後に行われた。

主な調査項目は、①初発患者：病型、菌検査結果、発見の遅れ、②二次患者：初発患者との最終接触から発病までの期間、病型、菌検査結果、感染診断の有無と行わなかった理由、潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection, LTBI）治療状況であった。

要因の比較は連続量についてはt検定、離散量については χ^2 検定あるいはFisherの直接法を用い、5%未満を有意差ありとした。

結 果

（1）初発患者の状況：接触者健診において二次患者を伴った初発患者は131例であった。このうち複数の二次患者を伴った者は22例であった。平均年齢は50.1±18.2歳であった。症状では咳を認めた例は92.4%（121/131）であった。病型では空洞を認めた例は67.7%（88/130）

と高率であった。喀痰培養検査は全例陽性であり、喀痰塗抹陰性は3.1%（4/130）と少なく、喀痰塗抹3+は51.5%（67/130）と半数を超えた。初発患者の発見の遅れ（発病から診断まで3カ月以上）は50.4%（66/131）であった。また、複数の発病例を伴った22例では、喀痰塗抹3+は77.3%（17/22）で、発見の遅れは77.3%（17/22）と高率に認めた。2007年新登録の二次患者を伴わなかった菌陽性肺結核患者との比較では平均年齢で有意に若く、空洞あり、喀痰塗抹量、発見の遅れの割合がいずれも有意に高かった（Table 1）。

（2）二次患者の状況：二次患者は177例であり、このうち6カ月未満に107例、6カ月後から2年後健診までに70例が発見された。平均年齢は40.7±18.5歳であった。肺結核は153例で、肺外結核は24例であり、そのうち17例が胸膜炎であった。肺結核のうち、病型で空洞を認めなかった例は85.0%（130/153）であった。喀痰塗抹陰性は81.1%（137/169）、塗抹3+は3.0%（5/169）のみであった。初発患者と遺伝子型別の一致を確認できたのは42例であった（Table 2）。なお、今回の研究で遺伝子型別が不一致で除外したのは5例であった。

（3）6カ月後から2年後健診における発病例の検討：接触者健診の6カ月後から2年後健診で二次患者は70例が発見された。このうち年齢のため感染診断を行わなかった者は50%（35/70）であり、内訳は40歳代が11例、

Table 1 Comparison of characteristics between index cases (2005–2008) with and without secondary cases

	No. of index cases with secondary cases (%)	No. of index cases with multiple secondary cases (%)	No. of cases without secondary cases** (%)
Sex			
Male	102 (77.9)	16 (72.7)	702 (77.4)
Female	29 (22.1)	6 (27.3)	205 (22.6)
Total	131 (100)	22 (100)	907 (100)
Age (years)			
Mean	50.1*	43.6	61.5
SD	18.2	14.2	17.0
Cough			
No	10 (7.6)	0 (0)	
Yes	121 (92.4)	22 (100)	
Cavity			
Absent	42 (32.3)*	7 (31.8)	511 (57.7)
Present	88 (67.7)	15 (68.2)	375 (42.3)
Degree of smear positivity			
—	4 (3.1)*	0 (0)	255 (30.1)
1+	21 (16.2)	3 (13.6)	287 (33.8)
2+	38 (29.2)	2 (9.1)	195 (23.0)
3+	67 (51.5)	17 (77.3)	111 (13.1)
Interval between onset and diagnosis (months)			
Mean	4.8*	5.4	2.3
SD	8.5	3.7	4.5
3 months or longer	66/131 (50.4)*	17/22 (77.3)	155/728 (21.3)

* $P < 0.01$, tested by χ^2 test or t-test

**bacillary (+) pulmonary TB cases (2007)

50歳代が8例, 60歳以上が16例であった。年齢以外の理由で感染診断を行わなかった者は13例(18.6%)で, 主治医が不要と判断した者が6例, 患者が拒否した者が5例, 保健所における接触者健診検討会で不要とした者が2例であった。すなわち発病70例のうち感染診断を行わなかった者は68.6%(48/70)と多くを占めた。

その他では, 感染診断を行い感染なしと診断したが発病した者は8例(11.4%)であった。内訳はQFT陰性が1例, QFT検査を行わずツ反のみで診断した者では, ツ

反発赤径30 mm未満が4例, 30 mm台が1例, 50 mm台が2例で, それぞれ感染リスクが総合的に検討され, 感染なしと診断された。

感染ありと診断されたが, LTBI治療を拒否あるいは中断し発病した者が12例(17.1%)あった。服薬中断までの期間はいずれも2カ月以内であり, 発病までの期間は6~21カ月であった。このうち1例はQFT陰性であったがツ反発赤径61 mm, 水疱ありのためLTBIの適用となったが治療を拒否した。LTBI治療中あるいは完遂し

Table 2 Characteristics of the secondary cases

	The period from contact with an index case to onset (months)		
	<6 N=107 (%)	6–24 N=70 (%)	Total N=177 (%)
Age (years)			
Mean	39.0	43.8	40.7
SD	18.0	19.1	18.5
Cavity (Pulmonary TB)			
Absent	85 (88.5)	45 (78.9)	130 (85.0)
Present	11 (11.5)	12 (21.1)	23 (15.0)
Degree of smear positivity			
–	81 (80.2)	56 (82.4)	137 (81.1)
1+	13 (12.9)	5 (7.4)	18 (10.7)
2+	5 (5.0)	4 (5.9)	9 (5.3)
3+	2 (2.0)	3 (4.4)	5 (3.0)
Case-finding delay of index cases (months)			
Mean	5.3	4.3	4.9
SD	7.4	7.6	7.5
3 months or longer	67/107 (62.6)	35/70 (50.0)	102/177 (57.6)
Pulmonary TB	96	57	153
Extra-pulmonary TB	11	13	24
No. of case with isolate of the identical DNA fingerprint* with index case's strain	25	17	42

*Variable number of tandem repeats or Restriction fragment length polymorphism

Table 3 Analysis of factors possibly related to clinical development of disease in the secondary cases during 6–24 months after the last contact with index cases

	No. (%)	No.
Neither TST nor QFT was done because of old ages	35 (50.0)	Age of secondary cases
		40–49 (years) 11
		50–59 8
		60– 16
Neither TST nor QFT was done for the reasons other than old ages	13 (18.6)	Health center's instruction 2
		Instruction of physician in charge 6
		The patient's refusal 5
Diagnosed as infection-free by TST and/or QFT	8 (11.4)	QFT-negative 1
		TST (erythema diameter)
		<30 (mm) 4
		30–39 1
		50–59 2
LTBI treatment refused/discontinued	12 (17.1)	
LTBI treatment completed or still continued	2 (2.9)	
Total	70 (100)	

TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON-TB Gold, LTBI: Latent tuberculosis infection treatment

たが発病した者が2例(2.9%)であった(Table 3)。

考 察

接触者健診の二次患者の発生は、対策上2つの型に分けることができる。1つは、感染源と考えられる初発患者を発見後、感染診断を行う時間的余裕がなく二次患者が発生する場合である。通常、初発患者の感染性期間が長いことが多い。2つ目は、感染診断を行い発病対策などができる場合である。感染ありと診断した場合は、適応があればLTBI治療を行い、発病を予防する。あるいは胸部XPなどで発病の早期発見に努める。

1つ目の、直後に二次患者を発生させないためには、感染源患者の咳の期間が3カ月以上で集団感染が多かったという報告³⁾があるように、発見の遅れを防ぐことが重要であると考えられた。今回の研究では、初発患者の発見の遅れを半数程度に認め、二次患者を発生しなかった2007年の菌陽性肺結核患者の発見の遅れより有意に高率であった。また、複数の二次患者を伴った初発患者の発見の遅れは一段と高率であった。しかし、二次患者を直後に認めた初発患者と、6カ月以降に認めた初発患者では有意差はなく、ともに発見の遅れは高率であった。これまで多くの報告^{4)~7)}があるように、今回の検討でも二次患者を伴う初発患者は空洞ありや喀痰塗抹量が有意に多かった。特に複数の二次患者を伴った場合その傾向はいっそう明らかとなった。受診の遅れなど発見の遅れのある患者ではより高感染性で見つかるという報告⁸⁾⁹⁾があるように、発見の遅れを防ぐことが重要であると考えられた。

2つ目の感染診断を行う時間的余裕がある場合であるが、通常、接触者の感染リスクや発病リスクを評価し、リスクの高い者に感染診断を行う。大阪市保健所では、感染リスクの評価を、感染源と考えられる初発患者の感染性、接触者との接触状況、接触時間や接触した場所の環境などの感染リスクを総合的に評価し、感染診断の必要性の有無を検討してきた¹⁰⁾。今回、6カ月後から2年後健診までに二次患者が70例発見された。これらは感染診断を行い、LTBI治療を行うことが可能であった症例である。

年齢のため感染診断をせず発病に至った症例は50%(35/70)であった。大阪市保健所では2005年から2007年までは原則として39歳以下の接触者に感染診断を行ってきた。しかし、2007年4月に結核予防法が廃止され感染症法に統合され、この時にLTBI治療の年齢制限が撤廃された。大阪市ではこれを受けてこれまで39歳以下であった感染診断の年齢制限を2008年より49歳以下と拡大した。本研究では、年齢制限により感染診断を行わなかった接触者で二次患者が数多く発生した。したがっ

て、感染リスクや発病リスクの高い者では年齢にかかわらず感染診断を行い、感染があればLTBI治療によって発病予防することが望ましいと考えられた。ただし、年齢が高くなるほど既感染率が高くなるため、感染ありと診断しても今回の感染であるかどうかの判断は慎重に行う必要がある。ATS/CDCの声明では、最近感染した可能性が高い者など、発病のリスクが高い者に感染診断を行うべきである¹¹⁾となっているが、これは主として副作用との損益バランスによるものである。また、感染があり、発病のリスクが高い者にLTBI治療を行う場合でも、主たる治療薬であるイソニアジドは30歳以上では29歳以下に比べて肝障害が明らかに多いという報告¹²⁾など、年齢が高い者で副作用が多いという報告¹³⁾が見られたため、高齢者ではLTBI治療も慎重に行う必要があると考えられた。しかし、2010年6月の結核の接触者健診の手引き(改訂第4版)において「ハイリスク接触者や濃厚接触者などに対しては、50歳以上の場合でもQFT検査による結核感染のスクリーニング検査を従来よりも積極的に実施することを推奨する」と報告¹⁴⁾されたように、年齢の上限を設けることなく感染診断を行うべきかどうかを検討する必要があると考えられた。ただし、これまで高齢の者に対するLTBI治療の利益や不利益は十分に検討されてこなかったため、感染リスクや、発病リスクなどに応じた年齢の設定が今後の課題と考えられた。

本研究では、年齢以外の理由で感染診断せず、13例(18.6%)の接触者が発病した。このうち5例は接触者が感染診断を拒否したが、残る8例は主治医あるいは接触者健診検討会で感染診断は不要と判断したものであった。二次患者が発生したことより、感染診断不要の判断は適切でなかった可能性がある。すなわち、感染リスクや発病リスクの評価、初発患者や接触者、接触したときの情報などが十分でなかったと考えられた。

また、感染診断したが、感染なしと診断した二次患者が8例(11.4%)いた。このうち1例はQFT陰性で、残る7例はQFTを行わず、ツ反のみで診断された。ツ反で感染なしと診断された7例ではツ反発赤30mm未満が4例含まれているが、いずれも感染リスクなどが総合的に評価されたものである。大阪市保健所では、QFTは2007年より一部の接触者に検査され、2008年5月より本格導入となった。QFTが行われていれば、より精度の高い感染診断が行えたと考えられた。すなわち、QFTは、感染のgold standardがないため活動性結核が対象であるが、感染診断における感度が89%、特異度が98%とMoriらが報告¹⁵⁾している。

一方、今回の研究でLTBI治療の適応と診断したものは1231例であった。このうち治療完遂数は不明であるが、拒否あるいは中断し、発病した者が12例いた。われ

われの2006年の個別接触者健診における調査では治療完遂率は75%にとどまった²⁾ようにLTBI治療の治療完遂率は決して高くはないと考えられた。LTBI治療が発病予防に有効であることが明らかである^{2) 16) 17)}にもかかわらず、治療を拒否あるいは中断する者が多い。症状がなく、胸部XPでも活動性結核を認めないLTBIでは、患者に対して「結核における感染と発病の違い」「LTBI治療の有効性」「治療期間と薬の種類・量」「薬の副作用」など入念な説明が必要と考えられた。

ま と め

二次患者の発生を少なくするためには、初発患者の発見の遅れを改善することが重要であると考えられた。6カ月以降の二次患者の発生では、年齢のため感染診断をせずに発病した例が多かった。感染リスクや、発病リスクなどに応じた年齢の設定が今後の課題と考えられた。また、年齢が理由でなく、感染診断は不要であると誤った判断を行った例が少なくなく、適切な感染リスクや発病リスクの評価、ならびに十分な疫学調査が必要と考えられた。LTBI治療を患者が拒否あるいは中断し、発病に至った例が多く、入念な説明が必要と考えられた。

謝 辞

本報告は厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」主任研究者 石川信克、結核予防会結核研究所「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」の一環として行われました。石川信克先生のご指導に深謝いたします。

文 献

- 1) 大阪市保健所：「大阪市の結核 2008 H19年結核発生動向調査年報集計結果」。
- 2) 松本健二，三宅由起，有馬和代，他：潜在性結核感染症治療状況の検討。結核。2010；85：791-797。
- 3) 青木正和：第62回総会特別講演「結核感染をめぐる諸問題（1）」。結核。1988；63：33-38。
- 4) 下内 昭，甲田伸一，廣田 理，他：大阪市の結核集団接触者健診の評価。結核。2009；84：491-497。
- 5) 井上武夫：結核集団感染109事例における初発患者の特徴。結核。2008；83：465-469。
- 6) Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K: Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc. 1975；50：90-106。
- 7) Sepkowitz KA: How contagious is tuberculosis? Clin Infect Dis. 1996；23：954-962。
- 8) 松本健二，福永淑江，門林順子，他：「受診の遅れ」に関する検討。結核。2009；84：523-529。
- 9) 山本孝吉，杉本千佳子，辻 君代，他：結核集団感染とその対応について。CAMPUS HEALTH. 2001；37：268-271。
- 10) 松本健二，辰巳朋美，神谷教子，他：結核集団接触者健診におけるツベルクリン反応とQFTを用いた感染のリスクの検討。結核。2010；85：547-552。
- 11) ATS/CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000；161 (Supple): S221-247。
- 12) 中園智昭，手塚直子，田川齊之，他：潜在結核感染症治療中に発生した肝機能障害。結核。2011；86：51-55。
- 13) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al.: An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006；174：935-952。
- 14) 石川信克監修，阿彦忠之，森 亨編：「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」。平成22年度改訂版，結核予防会，東京，2010，22-26。
- 15) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004；170：59-64。
- 16) Ferebee S, Mount FW, Anastasiades A: Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children; a preliminary report. Am Rev Tuberc. 1957；76：942-963。
- 17) Kats J, Kunofsky S, Damijonitis V, et al.: Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. Preliminary report. Am Rev Respir Dis. 1962；86：8-15。

Original Article

EXAMINATION OF ONSET CASES IN CONTACT INVESTIGATION

¹Kenji MATSUMOTO, ¹Yuki MIYAKE, ¹Kazuyo ARIMA, ¹Jun KOMUKAI,
¹Katsura DANNO, ¹Hideki YOSHIDA, ¹Satoshi HIROTA, ¹Shinichi KODA,
¹Kazuhiko TERAOKA, and ²Akira SHIMOCHI

Abstract [Objectives] To analyze and evaluate onset cases of tuberculosis detected in contact investigations and to apply the results to future countermeasures.

[Methods] Index and secondary cases in contact investigations in which the secondary cases occurred in Osaka City between 2005 and 2008 were enrolled. The tuberculin skin test or QFT (QuantiFERON-TB Gold) was conducted to diagnose whether the contacts were infected with tuberculosis. X-ray examination of the chest was conducted to determine whether tuberculosis had developed, immediately or 6 months, 1 year or 2 years after the contact investigation.

[Results] (1) Index cases: Index cases followed by secondary cases numbered 131 patients. Regarding the chest X-ray findings, a cavity was observed in 67.7% of the index cases, and a sputum smear of 3+ was observed in 51.5% of the index cases. A 3-month or longer delay in index case-finding was noted in 50.4% of the index cases. (2) Secondary cases: Secondary cases numbered 177 patients, consisting of 107 patients who showed an onset of less than 6 months after their last contact with index cases. Of 70 secondary cases in whom tuberculosis was detected in the investigation conducted 6 months to 2 years after the contact investigation, 50% of them were not tested for infection due to their older age, consisting

of 11 patients in their 40's, 8 in their 50's, and 16 in their 60's or over, and 17.1% of them refused or discontinued the treatment for latent tuberculosis infection, leading to onset.

[Discussion] Many secondary cases were detected immediately after the contact investigation, suggesting the importance of reducing the delay in index case-finding. Regarding the onset of secondary cases who showed an onset 6 months after the last contact with index cases, many cases showed an onset without being tested for infection due to their older age. More attention should be paid to the cases who refused or discontinued the treatment for latent tuberculosis infection, leading to onset.

Key words: Contact investigation, Index case, Secondary case, LTBI, Infection diagnosis, Delay in case-finding

¹Osaka City Public Health Office, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Kenji Matsumoto, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.

(E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)