

第83回総会シンポジウム

Ⅱ. 結核感染の実態に迫る

座長 ¹豊田 誠 ^{2,3}吉山 崇

キーワード：結核感染，感染危険率，感染源，感染の場

シンポジスト：

1. 日本における結核感染の頻度
吉山 崇（結核予防会複十字病院，結核研究所）
2. いかなる人が感染源となるか（地域結核登録をベースとした研究より）
井上武夫（愛知県師勝保健所）
3. 分子疫学手法による新たな感染の分析：結核菌 DNA 指紋分析調査から見た沖縄県と首都圏における結核菌の伝播状況
大角晃弘（結核予防会結核研究所）
4. 感染の頻繁に起こる場の状況，結核病棟のある病院—職員検診における QFT-2G 検査の適用について—
川辺芳子（国立病院機構東京病院，川辺内科クリニック）
5. 指定発言
結核集団感染と環境要因について：豊田 誠（高知市保健所）
6. コメント
森 亨（国立感染症研究所ハンセン病研究センター）

公衆衛生的な資源をいかに投入するかを決定するうえで病気の頻度を知ることは重要である。急性疾患では新たな患者発生数，糖尿病のような慢性疾患ではある時点でその病気をもっている割合である有病率を用いる。結核もかつては慢性疾患として，全国有病率実態調査が行われたが，発生数の減少により有病率調査は困難となり，また，治療期間の短縮により有病者数よりも新たな患者発生数がより重視されることとなった。しかし，今後の結核発生の予測のためには，新たな患者発生数の報告のみでは困難である。結核の場合，かつての感染の再燃と新たな感染に伴う発病および再感染発病とがある。高齢者では再燃のための発病が多く，その危険を知るためにすでに感染している者の割合が重要である。また，若年ないし中年の者では新たな感染に伴う発病が多く，それを予測するためには現在の結核感染の危険を知ることが重要となる。本シンポジウムは，現在起こっている結核感染について，その頻度，感染源となるものの特徴について，いかなる場で起こるか，感染の頻度の高い場における測定を検討した。

1. 日本における結核感染の頻度

結核予防会複十字病院，結核予防会結核研究所 吉山 崇

感染の頻度の測定とは

結核感染の頻度を意味する結核年間感染危険率とは，未感染者 100 人中何人が 1 年間に感染するかという割合

である。直接的に求める方法としては，ある年に感染の有無を調べる検査を行い未感染と判断された者に対して翌年再検査を行い既感染となった者の割合を計算する。検査の方法は，ツベルクリン反応検査は BCG の影響を

¹高知市保健所，²結核予防会複十字病院，³結核研究所連絡先：吉山 崇，結核予防会複十字病院，〒204-8522 東京都清瀬市松山 3-1-24 (E-mail: yoshiyama@jata.or.jp)
(Received 15 Oct. 2008)

受けるため日本では用いることができず、特異抗原を用いたインターフェロン γ 放出試験(interferon γ release assay=IGRA)を用いることになる。現在の結核年間感染危険率は0.1%程度と推定されており、95%信頼区間を0.1%の4分の1の誤差範囲で収めようとする6万以上の被験者が必要となる。また、QFT-2Gについては感度89%、特異度98%¹⁾といわれているが、その数値の場合、頻度が0.1%程度となると、陽性的中率は4%と低くなってしまう。よって、間接的な方法に頼らざるをえない。いったん結核に感染したら検査は常に陽性となると仮定すると、ある年齢層の陽性率はその世代が生まれてからその年になるまでの感染の累積となる。この考えを基にして森²⁾はBCG接種の行われていなかった沖縄県の1968年におけるツベルクリン反応検査の結果(Fig. 1)³⁾から沖縄県の結核感染危険率を1968年の時点で0.36%と推定した。BCGの影響を受けないため第二世代クオンティフェロン検査については、森が2003年に群馬県で行った中・高齢者の検査結果⁴⁾は、Fig. 2となる。沖縄県と群馬県での感染の頻度が同じと仮定した

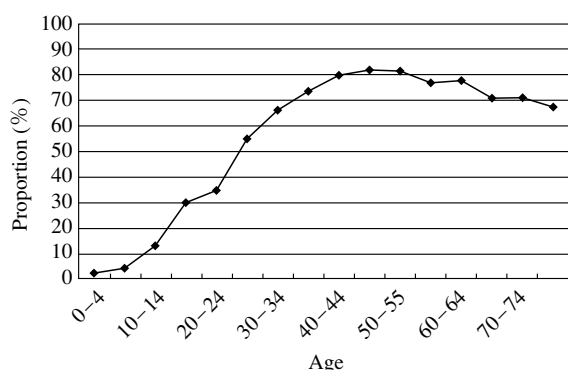


Fig. 1 Tuberculin survey result in Okinawa prefecture in 1968³⁾

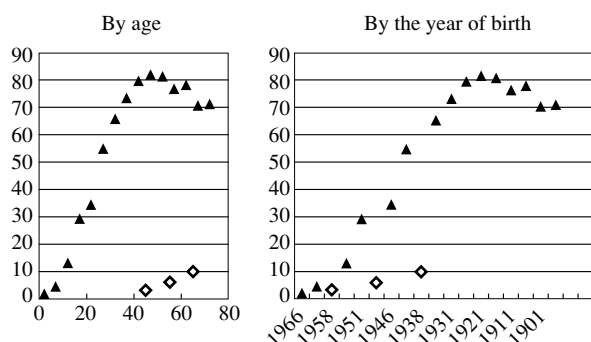


Fig. 2 Comparison of proportion of positivity, Okinawa TST survey and Gunma prefecture QFT-2G survey

Triangle dots are the TST positivity by age in 1968, Okinawa²⁾
Rectangle dots are the QFT-2G positivity by age in 2003, Gunma⁴⁾

場合、1968年の沖縄県の年齢別既感染率で35年年齢をずらした値よりも群馬県の年齢別既感染率が高くなるはずが、Fig. 2のとおり群馬県の年齢別感染率はその値よりも低くなっている。実際には、1920年から1935年までの結核死亡率および1973年から2006年までの結核の統計で見る患者発見頻度は、いつも沖縄県は群馬県より高く1ないし2倍の間で推移しており、その差に従って既感染率も最大2分の1となると仮定して計算した値より、群馬県の年齢別既感染率は低くなっている。よって、ツベルクリン反応検査でも年齢があがると陽性率が下がっており50歳以上は分析から除外しているのと同様、第二世代クオンティフェロン検査でも古い感染では必ずしも陽性を示していない。これは、結核患者の治療中の陰性化の報告、あるいは、かつて結核患者であったものの陽性率が半分以下という学会報告、あるいはQFT陽性であった医療従事者のその後23%が陰性化しそれは潜在結核感染治療と無関係との報告⁵⁾とも相応している。よって、1960年代までは間接的だがツベルクリン検査結果を用い、その後については、年次別結核患者数の推移から推定する以外にはないということとなる。

年次別結核患者数の推移から推定する場合、どの年齢層の患者数の推移から推定するかが課題となる。小児の診断された結核頻度の減少はおそらく一般人口の感染危険の減少よりも大きく全体の推定には役立たないと思われる。成人の発病については、1960年代と70年代は、年齢別人口当たり結核発見数はほぼ同様の比率で減少しており、1980年までの年間感染危険率の推移は1960年代と同じであったと推定すると、1980年の年間感染危険率は0.1%となる。1980年以降結核減少がまったく起こっていないと仮定し、感染危険率を積分して各年齢の既感染率を推定した場合の既感染率をFig. 3に示すが、これ

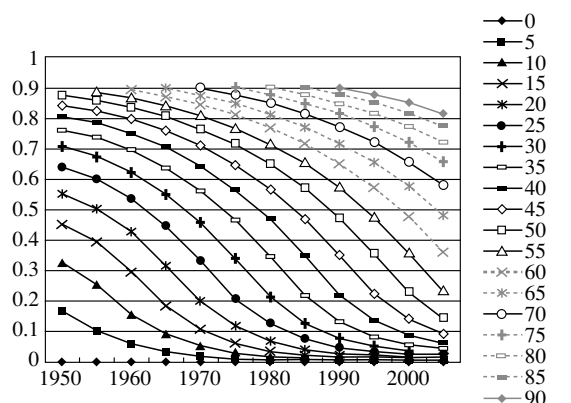


Fig. 3 Trend of the estimated prevalence of infection by age groups

Estimation on the assumption that the risk of infection decreased in 1968–1980 with the same trend as before and that the risk of infection is stable since 1980.

は年間感染危険率が毎年3.5%ずつ一定の割合で減少したと仮定した場合の大森による既感染率の推定⁹⁾と概略同じ傾向を示す。既感染率が大きく変化する年代は、20歳が1960～65年、25歳で1965～70年、30歳が1970～75年、35歳で1975～80年、40歳が1980～85年、45歳が1985～90年、50歳が1990～95年、55歳が1995～2000年、60歳が2000～05年である。成人の年齢別人口当たり結核発見数の減少率をFig. 4に示すが20歳代が最も速く減少したのは1968年まで、30歳代は1969年から1978年まで、40歳代は1979年から1984年まで、50歳代は1985年から1992年まで、それ以降は60歳代となり、罹患率の減少が最も速く起こっている年齢は、既感染率の大きく変化する年代とそれほど違いがなく、その年を過ぎると、各々の年齢層の既感染率は低くなり、発病者の多くは新たな感染による発病となる、と思われる。よって、1980年代以降の20歳代、1990年代以降の30歳代の年齢別人口当たり結核発見数の推移は、感染危険率の推移と平行していると仮定する。

方 法

沖縄県におけるツベルクリン調査により1960年代までの結核感染危険率を推定し、1968年以降の年間感染危険率の推移は、1970年代は1960年代の推移の延長、1980年以降は若年層の人口当たり結核患者発見数に比例すると仮定して感染危険率を計算した。

若年者としては、1980年以降の20歳代、1990年以降の30歳代を用いた。

患者数としては、全結核患者数および喀痰塗抹陽性結核患者数を用いた。結核患者数の減少を実際に反映しているかどうかについては過大評価、過小評価両方の因子があるが、おおよそ一致していると仮定した。外国人結核症の割合は2005年の20歳代の結核2,012名中330名と16%、30歳代でも9%であった。1998年には20歳代が

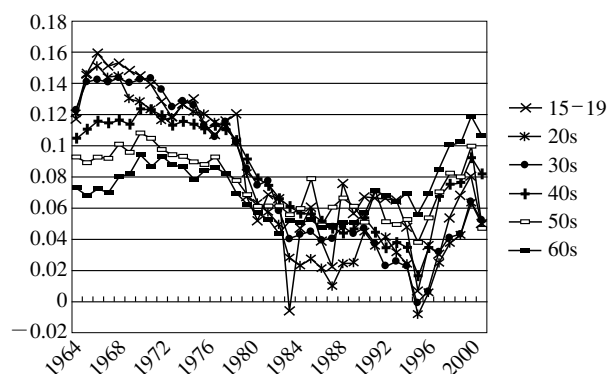


Fig. 4 Annual change of the incidence ratio by age groups (5 year average)

3,295名中253名で8%、30歳代でも7%であった。1980年代については統計がないため推定は困難であるが、1980年には0%であったと仮定して計算を行った。

結 果

20歳代、30歳代の結核罹患率の推移はFig. 5のとおりで、外国人の影響を考慮せず計算した場合、1980年以降の20歳代では人口当たり結核患者数の累積減少率は59%、36%、年間減少率は3.5%、1.8%となった。1990年以降の30歳代では、年間減少率は3.2%、2.7%となった。1980年以降3.5%あるいは1.8%で年間感染危険率が減少してきたと推定すると、2006年の年間感染危険率は0.05%、0.07%と推定された。

1980年に外国人がいなかったと仮定し、2005年の外国人結核患者を除外して、人口10万当たり結核患者の減少の年間減少率を計算すると、1980年からの20歳代で全結核3.7%、塗抹陽性2.6%、1990年からの30歳代で全結核3.2%、塗抹陽性3.3%となった。いずれにしても2005年の全国の年間感染危険率は、0.05～0.07%と推定された。

議論：患者発見数との対応からみた妥当性

年率0.05～0.07%とは、人口10万あたり50～70人だ

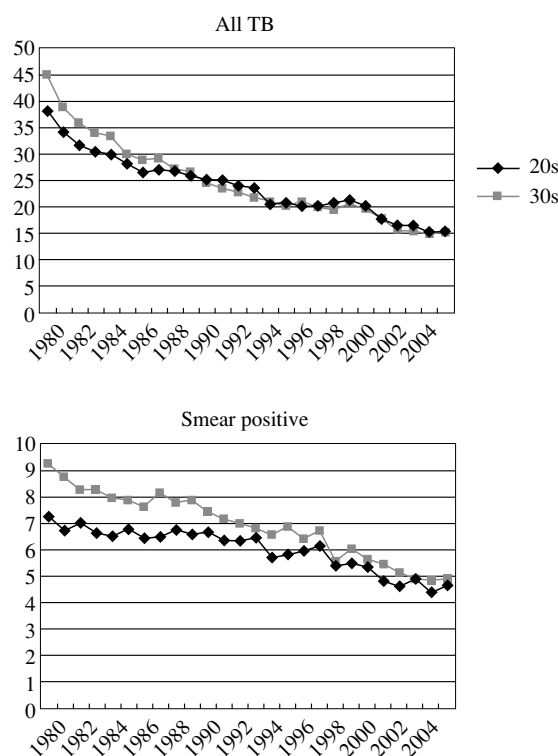


Fig. 5 Age specific TB case detection divided by population (all TB and smear positive)

が、2005年の20～40歳代の人口10万あたり結核患者発見数は、外国人を除くと13人程度である。発病者の中には古い感染からの発病がある。20～30歳代での既感染率は1～5%の間であり、既感染者の0.1%が毎年発病とすると、10万人中13のうち10万人中1～5程度既感染発病があると推定される。新たな感染者中の発病者は（感染者50～70人中発病者が13マイナス既感染発病で）8～12/50～70となり11～24%となる。感染者中の発病率については、5～26%までさまざまな報告があるが、それほどかけ離れた数字ではない。

文 献

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay

using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 59–64.

- 2) 森 亨: 沖縄における結核の疫学的分析. 結核. 1971; 357–364.
- 3) 琉球政府厚生局公衆衛生部: 結核の現状. 1968. 琉球.
- 4) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11: 1021–1025.
- 5) Stuart RL, Olden D, Johnson PD, et al.: Effect of anti-tuberculosis treatment on the tuberculin interferon-gamma response in tuberculin skin test (TST) positive health care workers and patients with tuberculosis Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4: 555–561.
- 6) 大森正子: わが国における結核の根絶年の予測. 結核. 1991; 66: 819–828.

2. いかなる人が感染源となるか（地域結核登録をベースとした研究より）

愛知県師勝保健所 井上 武夫

はじめに

疫学とは、人間集団内の健康事象発現頻度に関する法則性を見いだす科学である¹⁾。周知のように、結核感染－発病という健康事象の発現頻度は低く、法則性を見いだすためにはサンプル数を大きくすることが必須である。

研究 方法

1989年からの15年間に愛知県西部30市町村で新登録された患者10,088名を対象に、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た。また、平成15～17年に発生し、厚生労働省に報告された集団感染109事例の初発患者に関する情報が開示されたので解析した。なお、本シンポジウムで発表した内容は、「結核」2008年2月号²⁾、5月号³⁾、6月号⁴⁾に論文として掲載されているので、詳しくはそれらをお読みください。

研究 結果

菌所見別初発患者率 肺結核患者8,629名のうち、喀痰塗抹陽性（以下、塗抹陽性）は3,332名、喀痰塗抹陰性・その他菌陽性（以下、他陽性）は2,139名、菌陰性は3,158名で、それぞれの初発患者は239名、44名、38名であり、初発患者率は7.2%、2.1%、1.2%であった。また、肺外結核患者1,459名の初発患者は16名で、初発患者率は1.1%であった。初発患者率は、塗抹陽性は他陽性よ

りきわめて高く（ $p < 0.001$ ）、他陽性は菌陰性および肺外結核より高かった（それぞれ $p < 0.05$ ）。

感染源率 塗抹陽性患者の初発患者率を特に感染源率と定義した。10歳ごとに分けた感染源率は、10歳未満100%、10代11.1%、20代14.6%、30代13.4%、40代14.7%、50代7.4%、60代5.2%、70代4.5%、80代3.6%、90代1.8%であり、40代と50代との間に有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）。3名以上クラスターの感染源率（以下、3+感染源率）は、10歳未満0%、10代11.1%、20代4.6%、30代3.7%、40代4.7%、50代2.1%、60代0.6%、70代0.6%、80代0.4%、90代0%であり、40代と50代との間に、および50代と60代との間に有意差を認めた（それぞれ $p < 0.05$ ）。60歳未満と60歳以上の感染源率は11.7%と4.4%、3+感染源率は3.8%と0.5%であった（ $p < 0.001$ ）。60歳未満空洞型、同非空洞型、60歳以上空洞型、同非空洞型の感染源率は、14.1%、5.2%、5.7%、2.9%、3+感染源率はそれぞれ4.8%、0.9%、0.8%、0.2%であり、60歳未満空洞型は他の3群より高かった（ $p < 0.001$ ）。ガフキー4号以下の60歳未満空洞型、同非空洞型、60歳以上空洞型、同非空洞型の感染源率は、9.0%、3.9%、4.3%、2.5%、3+感染源率はそれぞれ2.5%、0.4%、0.4%、0.3%であり、ガフキー5号以上の60歳未満空洞型、同非空洞型、60歳以上空洞型、同非空洞型の感染源率は、18.6%、8.4%、6.9%、4.0%、3+感染源率はそれぞれ6.7%、2.1%、1.2%、0%であり、60歳未満空洞型の感染源率は他の3群より高かった（ $p < 0.05 \sim p < 0.001$ ）。

他陽性患者の初発患者率 10歳ごとに分けた初発患

者率は、10歳未満0%、10代0%、20代5.8%、30代2.1%、40代4.7%、50代1.3%、60代1.5%、70代1.5%、80代1.5%、90代0%であり、40代と50代との間に有意差を認めた ($p<0.05$)。年齢群別、男女別、病型別に見ると、49歳以下男性空洞型10.3%が最も高く、49歳以下女性非空洞型3.8%、49歳以下女性空洞型3.4%、50歳以上男性空洞型2.4%であり、それ以外は1.5%未満であった。

集団感染109事例の初発患者 平成15年～17年に厚生労働省へ報告された集団感染109事例の初発患者について開示された。この初発患者はその年に登録されており、全国集計の菌陽性患者50,316名に含まれているため、初発患者率算出が可能である。109名のうち、塗抹陽性空洞型は87名、塗抹陽性非空洞型は15名、塗抹陰性培養陽性は7名、それぞれの初発患者率は、0.46%、0.10%、0.04%であり、塗抹陽性空洞型は他の2群より有意に高かった ($p<0.001$)。塗抹陽性空洞型の初発患者率を年齢階級別に見ると、男性は、10代5.7%、20代2.7%、30代1.8%、40代0.6%、50代0.3%、60代0.3%、70代0.3%であり、30代と40代との間に有意差を認めた ($p<0.001$)。女性は、10代2.6%、20代0.3%、30代0.2%、40代0.3%、50代0.2%、60代0.6%、70代0%であり、20代と30代では男性は女性より有意に高かった ($p<0.01$)。

考察—疫学と分子疫学

今回の研究は、保健所が取り組んでいる疫学調査の結果を解析したものである。分子疫学に対する優位性の第一は、菌陰性患者の把握である。接触者健診で発見される二次患者は、分子疫学では把握できない菌陰性であることが多い⁵⁾。第二は、研究対象期間および地域の内と外に広がるクラスターの把握である。第三は、感染源患者と二次患者の鑑別である。Fig. 1は、患者Aから二次患者BとCが、BとCからそれぞれ三次患者XとYが発生し、BはCより、XはYより時期的に早く発病し、5名はすべて研究対象期間内に、対象地域内で生活していると想定している。研究対象集団Sに含まれる感染源患者は、疫学調査ではA, B, C、分子疫学ではAとなる。Fig. 2は、Aは対象期間前あるいは対象地域外で発病していると想定している。Sに含まれる感染源患者は、疫学調査ではB, C、分子疫学ではBとなる。Fig. 3は、A, B, Cは対象期間前あるいは対象地域外で発病していると想定している。Sに含まれる感染源患者は、疫学調査では皆無、分子疫学ではXとなる。分子疫学では研究対象者間の接触の有無を問わないため、クラスター内で最初に発病した患者を感染源、それ以外をすべて二次患者と見なしているため、以上のような結果になる。分子疫学的研究の論文は多いが、感染源患者の特徴については解析されていない。今後、疫学と分子疫学との連携強

化により、感染源患者の特徴がより正確に明かされることを強く望んでいる。

文 献

- 1) 山本俊一：「疫学総論」，文光堂，東京，1970，1。
- 2) 井上武夫，子安春樹，服部 悟：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。結核。2008；83：81-85。
- 3) 井上武夫，子安春樹，服部 悟：複数の二次患者を伴

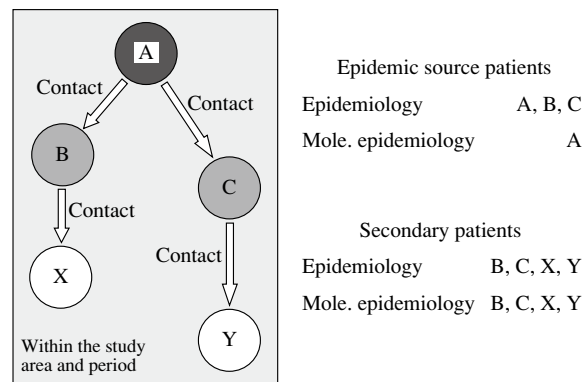


Fig. 1 Epidemiology vs molecular epidemiology

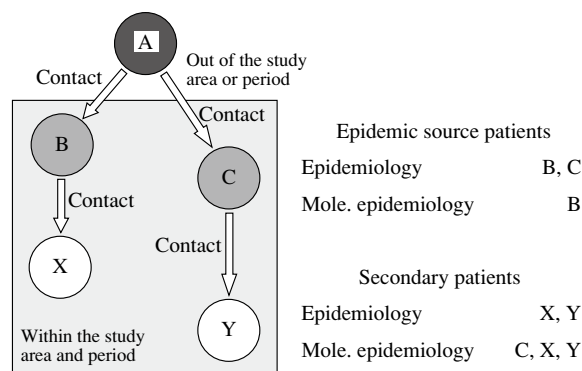


Fig. 2 Epidemiology vs molecular epidemiology

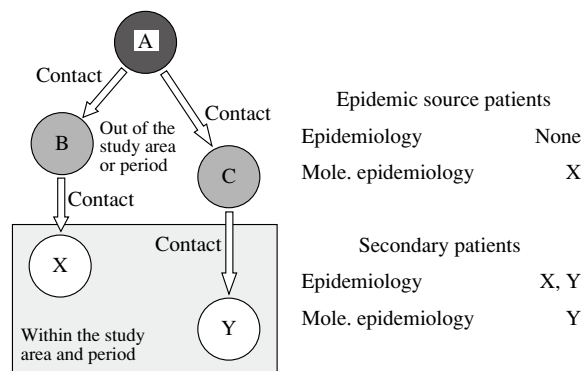


Fig. 3 Epidemiology vs molecular epidemiology

- う結核感染. 結核. 2008; 83: 403-409.
- 4) 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.

- 5) 井上武夫, 子安春樹, 服部 悟: 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. 結核. 2008; 83: 507-512.

3. 分子疫学手法による新たな感染の分析: 結核菌 DNA 指紋分析調査から見た 沖縄県と首都圏における結核菌の伝播状況

結核予防会結核研究所研究部 大角 晃弘

はじめに

1980年代末以降, 結核菌 DNA 指紋分析法が結核菌株同定法として導入され, 結核菌伝播状況についてそれ以前に比較してはるかに正確に把握することが可能となった¹⁾。ある地域内で起こっている結核菌伝播の程度を計測するための物差しの一つが結核菌伝播指数 (Transmission Index, 以後 TI) である。患者背景別 TI の推定を行うためには, 菌株クラスター内での感染源を明らかにする必要がある。最も簡便な方法は「患者登録が一番早かった結核患者」を感染源と仮定することであるが, この方法では結核診断が遅れたために登録が遅れてしまった患者を感染源としない可能性がある。そこで Borgdorff らは, 「菌株クラスター内のある背景要因の患者が感染源である確率は, その背景要因をもつ者が感染源となる可能性をもって発病する率 (罹患率) とその背景要因をもつ者の菌株クラスター形成の起こしやすさ (確率) との積に比例する」と仮定して, 理論を精緻化し数学的モデルを考案した (Incidence Rate Model, IRM)²⁾。

目 的

分子疫学的手法を用いて, 沖縄県と首都圏における結核菌伝播の概況を明らかにすること。

方 法

沖縄県³⁾と新宿区⁴⁾⁵⁾とで実施されている住民ベースの結核菌 DNA 指紋分析調査と, 首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌特殊株の拡がり等から得られた知

見⁶⁾をもとに, 結核菌伝播の状況を記述し, 結核菌伝播に関わる要因について解析する。結核菌伝播の状況を記述するための指標としては, 菌株クラスター形成率と上記 IRM による TI とを用いた⁷⁾⁸⁾。さらにストレプトマイシン耐性結核菌特殊株の拡がりについては, その状況について記述した。結核菌 DNA 指紋分析は, 標準的 IS6110 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 分析を実施した。菌株クラスターの定義は, 「IS6110 バンド数が 6 本以上の場合, そのバンド型が一致していると判定された場合」, または「IS6110 バンド数が 5 本以下の場合, そのバンド型が一致しており, かつスポリゴタイピングによる型が一致している場合」とした。Variable Numbers of Tandem Repeats (反復配列多型, 以下 VNTR) は, 12 カ所の MIRU loci (MIRU2, 4, 10, 16, 20, 23, 24, 26, 27, 31, 39, 40) と 4 カ所の ETR loci (ETR A, B, C, F) とを分析の対象とした。住所不定者の定義は, 「過去 2 年以内に, 路上・公園・河岸等の空間や簡易宿泊所やサウナ・複合カフェ等に滞在している人, また入院中で住所が不明の人等, 不安定な居住状況であると考えられる人」とした⁴⁾。M 株の定義は, ① IS6110-RFLP 分析により特異的な 14 本バンド型 (1 本鎖相違を含む) をもつ (Fig.), ② ストレプトマイシン耐性, ③ 12MIRU 4ETR VNTR 分析で 2233-2517-3533-4243 または 2233-2517-3533-4253 のプロファイルを示す結核菌株とした⁶⁾。

結 果

沖縄県で, 1996 年 4 月以降 2006 年 9 月までに県内で登録された結核菌陽性結核患者 1,956 人のうち, 1,183 人

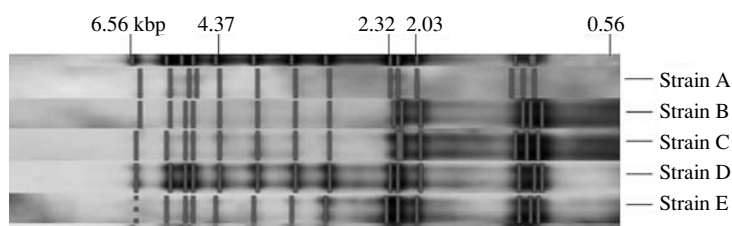


Fig. Sample picture of IS6110-RFLP band pattern of “M-strain”

について IS6110-RFLP 分析を実施した (分析実施率 60.5%)。IS6110 による RFLP バンド型が全く一致した菌株クラスターは合計 135 個であり、いずれかの菌株クラスターに属する患者数は、分析された結核患者 1,183 人中 516 人 (43.6%)、二次感染発病者発生率は 32.2% [516/1,183] であった。菌株クラスター形成率は、年齢階級が上がるごとに菌株クラスター形成率が下がる傾向が認められた ($p=0.034$) (Table 1)。

八重山保健所登録の 64 人から得られた菌株のうち、30 菌株がいずれかの菌株クラスターに属し、そのうちの 20 菌株が同一菌株クラスターに属していた。この菌株クラスターに属する結核患者で接触状況が判明したのは、家族内感染または友人間の感染による 3 名のみで、その他に接触状況が判明した例はなく、年齢は 10 歳から 83 歳にわたり、登録年も 1996 年から 2003 年の間に分布し、すべての患者が石垣島での居住歴を有していた。

TI の推計値では、男性 (0.52) が女性 (0.35) に比べて高く、年齢階級別では、65 歳以上の高齢者 (65 歳以上 79 歳以下で 0.41) が 30 歳から 64 歳までの年齢層 (30 歳以上 49 歳以下で 0.57, 50 歳以上 64 歳以下で 0.70) と比較して低い傾向があった。患者登録保健所別居住地では中部 (0.45)、中央 (0.47)、南部 (0.67) と人口が多い地域で比較的高く、北部 (0.22) と宮古 (0.28) で低くなっていた。八重山は 0.60 と極端に大きな値となった。また感染源別に二次発生結核患者の分布をみると、男性患者は男性により多く感染させていること (306 人の二次感染発病者中 212 人が男性)、中・高齢層は同じ年齢層の人々か、近くの年齢層の人々に多く感染させていると推定された。居住地別では中部、中央、南部の地域間での結核菌伝播が示唆され、八重山では同島内での結核菌伝播が多いことが示唆された (23 人の二次感染発病者中 19 人が八重山保健所登録患者)。

Table 1 Genotyping clustering rates by variables in Okinawa Prefecture

	Total TB patients (Ni)	TB patients belonging to one of the genotype clusters (Nc)	Genotype clustering rate (%) ¹
Total	1,183	516	43.6
Sex ($p=0.442$)			
Male	839	360	42.9
Female	344	156	45.4
Age category (years old) ($\chi^2=15.19$, $p=0.034^*$)			
19 years old or less	8	6	75.0
20–29	76	33	43.4
30–39	90	45	50.0
40–49	166	79	47.6
50–59	174	80	46.0
60–69	224	103	46.0
70–79	232	98	42.2
80 years old or more	213	72	33.8
Year patients registered ($\chi^2=27.46$, $p=0.002^{**}$)			
April–December, 1996	139	72	51.8
1997	111	49	44.1
1998	126	45	35.7
1999	142	62	43.7
2000	136	75	55.2
2001	133	62	46.6
2002	42	10	23.8
2003	90	29	32.2
2004	102	46	45.1
2005	100	43	43.0
January–September, 2006	62	23	37.1
Public health centers patients registered ($p=0.564$)			
1 Hokubu (北部)	98	41	41.8
2 Chubu (中部)	418	188	45.0
3 Chuou (中央)	335	134	40.0
4 Nanbu (南部)	209	99	47.4
5 Miyako (宮古)	59	24	40.7
6 Yaeyama (八重山)	64	30	46.9

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

¹Genotype clustering rate (%) = $Nc/Ni \times 100$, Nc: the number of TB patients genotype clustered by each of the variables, Ni: total number of TB patients by each of the variables.

Table 2 Logistic regression analysis of the associations of variables with genotype clustering by IS6110-RFLP analysis in Shinjuku City (n=470)

	aOR (2)	95% CI		p-value
Sex:				
Female	reference			
Male	1.33	0.79	2.23	0.286 n.s.
Age:				
40 years old or more	reference			
less than 40 years old	1.76	1.09	2.85	0.020 *
Homeless:				
No	reference			
Yes	2.50	1.57	3.96	0.000 ***
TB site:				
Extra-pulmonary	reference			
Pulmonary	0.40	0.11	1.43	0.161 n.s.
Past TB treatment history:				
New	reference			
Re-treatment	2.24	1.27	3.93	0.005 **
Country of birth:				
Japan	reference			
Foreign countries	0.44	0.24	0.80	0.007 **
Job status:				
Others	reference			
Daily laborer or jobless	1.06	0.91	1.24	0.441 n.s.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, n.s.: not significant

aOR: adjusted Odds Ratios, 95% CI: 95% Confidence Interval

Logistic regression adjusted for seven variables in this table. Four variables: Age, Homeless, Past TB treatment history, and Country of birth were selected by the step-wise maximum likelihood estimation with significance level of less than 0.2. Another three variables: Sex, TB site and Job status, were included in this analysis because the p-value by the bivariate analysis indicated significant differences, less than 0.05 (data not shown).

2002年9月から2007年10月までに、新宿区保健所に菌陽性結核患者として登録された552人のうち、470人(住所不定者135人含む)から分離培養された結核菌を分析対象とした(分析実施率:85.1%)。187人を構成員(住所不定者77人含む)とする52個の菌株クラスターが同定され、菌株クラスター形成率は39.8% (187/470)、二次感染発病者発生率は28.7% [(187-52)/470]であった。菌株クラスター形成率は一般住民で32.8% (110/335)、住所不定者では57.0% (77/135)で、住所不定者で有意に高かった(p=0.000)。ロジスティック回帰分析による要因別菌株クラスターの形成頻度は、40歳未満(p=0.020)、住所不定(p=0.000)、結核既往歴あり(p=0.005)、日本生まれ(p=0.007)で有意に高かった(Table 2)。52個の菌株クラスターのうち、43人の構成員から成る15個の菌株クラスターが一般住民のみ、12人の構成員から成る5個の菌株クラスターが住所不定者のみ、残りの132人の構成員から成る32個の菌株クラスターが一般住民と住所不定者の両方で構成されていた。TIの推計値では、男性(0.51)が女性(0.07)に比べて高く、住所不定者(1.06)が一般住民(0.15)と比較してかなり高くなっていた。推定感染源別に二次感染発病者の分布をみると、男性患者は男性に(129人の二次感染発

病者のうち104人が男性)、一般住民は一般住民間での結核菌伝播が示唆された(38人の二次感染発病者のうち33人が一般住民)。しかし、住所不定者が感染源と考えられる場合、住所不定者間のみでなく一般住民にも結核菌が伝播していることが示唆された(97人の二次感染発病者のうち59人が一般住民)。

2004年2月から2007年4月の期間に、結核研究所等においてのべ46人からM株と同定された菌株が分離培養された。M株が分離された結核患者間で疫学的関連が認められたのは、大学内結核集団感染事例⁹⁾における感染源患者を含む19人と、首都圏のある複合カフェが感染の場所と考えられた事例2人の計21人であった。明らかな疫学的関連は認められなかったが、感染源と考えられた患者と同じ大学に在籍していた結核患者は6人であった。さらに、互いの疫学的関連は不明であったが、複合カフェに勤務または滞在歴のある結核患者5人からもM株が分離培養された。残りの14人は疫学的関連が不明で、かつ複合カフェ等の利用歴も判明しなかった。上記の大学内結核集団感染事例の初発患者(A)の登録時接触者検診等で菌陽性肺結核と診断された21人のうち19例(90.5%)の結核患者から分離培養された結核菌は、VNTRによるETR-Cのタンデムリピート数が5コ

ピーであった。しかし、初発患者(A)が登録されてから約10カ月後に別の校舎で発生した結核集団感染事例の初発患者(B)と、その登録時接触者検診や定期健診等で菌陽性肺結核と診断された3人とは、そのタンデムリピート数がすべて4コピーであった。このことから、これら2件の大学内結核集団感染事例で分離培養された結核菌(M株)は、ETR-Cのタンデムリピート数が4コピーと5コピーの2種類の菌株によって、それぞれ結核集団感染が発生したと考えられた。さらに、首都圏の複合カフェで接触状況が明らかであった2人の結核患者と、お互いの疫学的関連は不明であったが複合カフェに勤務または滞在歴のある結核患者5人のうち4人の合計6人から分離培養された結核菌も、すべてETR-Cのタンデムリピート数が4コピーであった。

考察とまとめ

沖縄県と新宿区のいずれにおいても結核菌の伝播が起こる危険性は、男性が女性に比較して高く、感染源別にみた二次発生結核患者の分布では、男性患者が男性により多く感染させていた。沖縄県においては社会経済活動がより盛んと考えられる30歳から65歳未満における年齢層のTIが65歳以上のそれと比較して高く、人口がより密集している地域でもTIが比較的高くなっていることから、社会経済活動状況の相違を反映していると考えられた。また新宿区においては、住所不定者におけるTIが一般住民のそれと比較してかなり高かったが、住所不定者はすべて男性であることから、住所不定者における結核伝播状況が強く反映しているためと考えられた。八重山保健所登録患者から得られた結核菌株における高い菌株クラスター形成率、高いTI推定値、主な結核菌伝播が八重山保健所管内で発生していること等から、以前から報告されているようにこの地域における地域内在型の結核菌株の存在が支持され、八重山保健所管内に居住歴がある結核患者から得られた結核菌株のDNA指紋型分析の解釈は、疫学的接触状況と併せてより慎重に考慮すべきと考えられた³⁾。新宿区では、一般住民と住所不定者間で結核菌の伝播がより頻繁に発生していることが示唆され、結核発病の危険がより高いと考えられる住所不定者等の社会経済的困難層を含めたより効率的な結核対策の強化が必要と考えられた。また、首都圏におけるストレプトマイシン耐性結核菌特殊株(M株)が、複雑かつ広範囲に伝播していることが示唆され、結核を発病する危険がより高い集団と不特定多数の若年層とが長時間にわたって同じ空間を共有するような、都

市部において結核感染がより起こりやすいと考えられる場所における結核感染対策の強化が必要と考えられた¹⁰⁾。

謝 辞

本研究は、結核研究所分子疫学プロジェクト、沖縄県福祉保健部健康増進課、国立病院機構沖縄病院、新宿区新宿保健所、東京都健康安全研究センター、川崎市健康福祉局保健医療部疾病対策課、横浜市衛生局感染症・難病対策課、慶応義塾大学保健管理センターおよび同医学部呼吸器内科の諸先生方の協力により実施されました。TIに関する解析は、結核研究所内村和広先生により実施されました。関係する先生方のご協力に深謝します。

文 献

- 1) Van Soolingen D: Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. J Int Med. 2001; 249: 1-26.
- 2) 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.
- 3) 沖縄県結核サーベイランス検討委員会: 沖縄県の結核患者管理における結核菌遺伝子型同定の有用性. 日本公衛誌. 2003; 50: 339-348.
- 4) Ohkado A, Nagamine M, Murase Y, et al.: Molecular Epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area in Japan, 2002-2006. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12: 548-554.
- 5) 長嶺路子, 大森正子, 永井 恵, 他: 新宿区内の全結核患者に対する IS6110 RFLP 分析の実施と評価. 結核. 2008; 83: 379-386.
- 6) 大角晃弘, 前田秀雄, 大塚吾郎, 他: 首都圏におけるストレプトマイシン単剤耐性結核菌株の拡がり状況. 日本公衛誌. 2007; 54: 576.
- 7) Uchimura K, Nagamine M, Ohkado A, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in an Urban Setting in Japan and its Association with Age, Sex, and Homelessness. Respiriology. 2006; 11 Suppl 5: A195.
- 8) 内村和広, 譜久山民子, 大角晃弘, 他: 沖縄県結核菌遺伝子型同定分析結果による結核菌伝播状況の分析. 結核. 2008; 83: 318.
- 9) 船山和志, 辻本愛子, 森 正明, 他: 大学での結核集団感染における QuantiFERON®TB-2G の有用性の検討. 結核. 2005; 80: 527-534.
- 10) 木下節子, 大森正子, 塚本和秀, 他: 駅周辺の不特定多数利用施設を中心とした結核感染—都市結核問題の観点より—. 結核. 2007; 82: 749-757.

4. 感染の頻繁に起こる場の状況、結核病棟のある病院—職員健診におけるQFT-2G検査の適用について

国立病院機構東京病院, 川辺内科クリニック 川辺 芳子

はじめに

結核院内感染対策の基本は排菌患者隔離と陰圧換気設備, N95マスクであるが, それでも職員の感染はゼロにすることは容易ではない。クオンティフェロンTB 2G (QFT) を用いて新たな感染の診断をして発病予防治療を行うことは重要であり, QFT導入後の結核感染の状況について検討した。

東京病院での職員結核発病と院内感染対策

1992年～2007年の16年間の職員の結核発病の推移をFig.に示した。当院の感染対策としては, 1998年にN95マスクを導入, 2000年に旧病棟から新病棟に移転した。病室はすべて陰圧で6回換気を行っている。2003年からN95マスクの装着指導を強化し, 採用時と適時に定量的なマスクフィッティングテストを用いて指導を行ってきた¹⁾。2004年に当院でQFT検査を開始し, 2005年4

月からは定期的に職員のQFT検査を行っている。新病棟に移転前の1992年～1999年の8年間には職員の結核発病は16名であったが, 移転後の2000年～2007年の8年間は2名へと著明に減少した。

当院での職員のQFT検査

現在QFT検査は次の5つの状況において行っている。

①新規採用者と他施設からの異動者全員, ②院内で結核病棟への配置換え時, ③結核患者・結核菌と接触の多い職場では6カ月～12カ月ごとのfollow up, ④非結核病棟で喀痰塗抹陽性患者発生時の接触職員, ⑤結核治療・潜在性結核感染治療者のfollow up。

今回結核感染の状況を検討するため, 2005年4月～2007年11月の間に2回以上QFT検査を行った職員250名について検討した。QFTをfollow upした理由は, 日常的に結核患者・結核菌との接触のあるもの206名(濃厚接触職場102名, 非濃厚接触職場104名), 非結核病棟で塗抹陽性患者発生に伴う接触者健診42名, 採用時陽性2名であった。看護師134名, 医師44名, リハビリ28名, 検査技師16名, 薬剤師12名, 放射線技師8名などであった(Table 1)。年齢は20～29歳112名, 30～39歳64名, 40～49歳42名, 50歳以上32名であった。

結 果

この間のQFT検査では, 1回目陰性は214名(85.6%), 判定保留は16名(6.4%), 陽性は20名(8.0%)であった。経過観察中に判定が変わらなかったのは陰性群では203名(94.9%), 判定保留群では6名(37.5%), 陽性群では11例(55.0%)であった。1回目が判定保留であった16

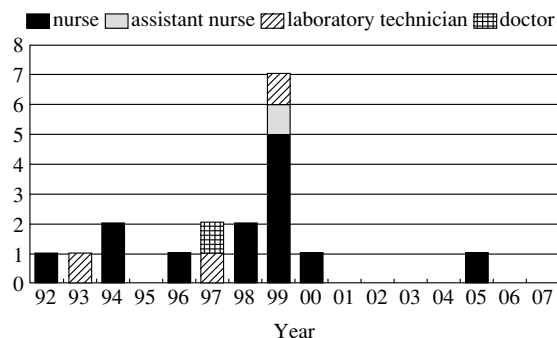


Fig. Tuberculosis of health care worker in 1992–2007, NHO Tokyo National Hospital

Table 1 Staffs followed up QFT test in 2005. 4–2007. 11 (N=250)

Occupation		Reason of following QFT test	
Nurse	134	Cross contact	102
Doctor	44	Nurse working at tuberculosis wards	65
Laboratory technician	16	Doctor of respiratory	36
Rehabilitation staff	28	Laboratory technician	1
Pharmacist	12	Occasional contact	104
Radiology technician	8	Contact examination at non-tuberculosis wards	42
Nutritional staff	3	QFT positive at beginning employment	2
Medical social worker	3		
Others	2		

Table 2 Result of following up QFT (N=250)

	follow up				
	Total	Negative	Intermediate	Positive	Fluctuation
1st time					
Negative	214	203	7	1	3
Intermediate	16	8	6	1	1
Positive	20	4	3	11	2
Total	250	215	16	13	6

名では陰性化が8名、不変6名、陽性化1名、動揺1名であった (Table 2)。反応増強者は9名で、陽転化は陰性から陽性になった結核病棟に勤務する看護助手と、接触者健診で判定保留から陽性になった非結核病棟看護師の2名で、化学予防を行った。陰性から判定保留になった7名は経過観察とした (Table 3)。

今回の観察期間での新たな結核発病・感染とみなしたのは QFT 陽性化した2名と、2005年に結核発病した結核病棟看護師1名である。平均観察期間は13.7カ月であり、年間感染危険率は1.05%となる。

考 案

当院においては、設備面での結核院内感染対策を行った新病棟移転後に、結核発病は著しく減少した。新病棟移転以前に N95 マスクを導入していたが、当時のマスク使用基準が空気感染に対応できていなかったことと、マスク装着指導が不十分であったために、感染対策としては十分ではなかった。その後、換気対策とマスクの指導により感染・発病はさらに減少したが、いまだゼロにはいたっていない。最近の2年半であらたな発病1名、感染2名で、follow up 対象者250人の中での年間感染危険率は1.05%という結果であった。井上らも1999年以降結核院内感染対策の徹底により結核病棟を有する病院での看護師発病が著しく減少したと報告しており²⁾、結核病棟以外での感染曝露に対する対策が重要だと思われる²⁾。

日本結核病学会の「クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針」³⁾では医療関係者の結核管理において、結核感染曝露の機会が予測される職場への就職時・配属時、不用意な曝露時には、今後は QFT を行うべきであるとしている。

今回対象とした250人のうち20人でベースラインの QFT が陽性であったことより、結核感染のリスクのある

Table 3 Staffs increased QFT test

Negative → Positive	1
Assistant nurse working at tuberculosis ward	(chemoprophylaxis)
Intermediate → Positive	1
Nurse working at non-tuberculosis ward checked up by contact examination	(chemoprophylaxis)
Negative → Intermediate	7
Nurse working at non-tuberculosis ward checked up by contact examination	2 (follow up)
Nurse working at tuberculosis ward checked up by regular examination	2 (follow up)
Others	3 (follow up)

職場のベースラインの QFT は必要であると思われる。また、結核病棟勤務者の QFT の follow up、非結核病棟で排菌陽性者との接触者について QFT を行うことが望ましい。

結 論

- 結核病棟を有する当院で QFT を follow up した250名において、結核病棟勤務者の発病1名、感染1名、非結核病棟での感染1名であった。平均観察期間13.7カ月で年間感染危険率は1.05%であった。
- 感染危険職場である医療機関においては、ベースラインの QFT 検査を行っておくことが望ましい。

文 献

- 1) 川辺芳子, 田中 茂, 永井英明, 他: マスクフィッティングテストを用いた N95 マスクの顔面密着性の定量的評価と装着指導. 結核. 2004; 79: 443-448.
- 2) 井上武夫, 子安春樹, 服部 悟: 愛知県における看護師の結核発病. 結核. 2008; 83: 1-6.
- 3) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針. 平成18年5月. 結核. 2006; 81: 393-397.

指定発言 結核集団感染と環境要因について

高知市保健所 豊田 誠

目 的

高知市中学校では、1999年1月に初発患者が発見されてから110カ月後までに、患者37人、予防内服者155人にのぼる大規模な結核集団感染が発生した¹⁾。この中学校の教室、校舎で環境測定を行い、建築物の構造や環境が結核集団感染におよぼす影響を検討した²⁾。

対象と方法

正確な換気環境を把握するために、6フッ化硫黄をトレーサーガスとして用い、初発患者が発見されたとほぼ同じ条件下で、教室や校舎での換気回数とガス濃度の変化を測定した。また、初発患者発見当時の校舎の見取り図から、結核感染の曝露を受ける可能性のあった空間や接触者を検討した。

結 果

通常の授業中の換気回数を確認することを目的に、教室の窓と出入口を閉めた状態で測定を行うと、教室換気回数は1.6~1.8回/時間程度であり、6フッ化硫黄濃度は40 ppmまで上昇した。休み時間における教室内と廊下の空気の攪拌を確認することを目的に、出入口を5分間全開にした状態で測定を行うと、教室の6フッ化硫黄濃度は15 ppmまで低下し、廊下の6フッ化硫黄濃度の10~14 ppmとほぼ同程度の値になった。

初発患者発見当時の校舎の見取り図と感染性飛沫核の推定汚染場所を検討すると、初発患者は所属する3年1組だけでなく、3年2組、音楽室、美術室、被服室を利用していた。合同クラス生徒は、これらの教室で直接曝露があった。また、3年生を中心に、1年生でも、初発患者の後にこれらの教室を利用した者では、間接曝露の可能性があった。3年1組は、3年校舎の出入口の近くにあり、3年校舎に出入りする生徒や教師の動線と交わっており、休み時間の間接曝露の可能性があった。

考 察

窓を閉め切った状態の教室の換気回数は1.6~1.8回/時間であり、学校保健法に示されている換気基準3.2回/時間に比べて少なかった。今回の事例では、同クラス生徒の感染率90.0%、合同クラス生徒の感染率60.8%と非常に高かったが、この背景として、1人あたりの気積が少なく、換気も少ない濃厚な感染曝露環境が、長時間続いたことが考えられる。

一方、今回の集団感染事例では、初発患者と直接接触过していない他の3年生徒や教師、1年生徒等からも発病者が14人みられ、感染が拡大していた。初発患者の後に教室を利用した生徒や教諭に間接的に感染が起こった可能性が考えられた。また、初発患者のいた3年1組の教室は、3年校舎の入り口に近く、休み時間にこの空間を移動した他の3年生徒、教諭、1年生徒が廊下の感染性飛沫核を吸入し、間接的に感染した可能性が考えられた。以上、冬期で換気が少なく気密性が高まる建築物の構造が、大規模な集団感染の要因の一つであることが指摘できた。中学校の校舎でも条件が重なれば間接的な感染が起こりうるという知見は、今後の対策を考えるうえで重要と考えられた。

ま と め

過密で換気が少なく感染性飛沫核が長時間浮遊する環境要因に加え、廊下への感染性飛沫核の拡散や、共用教室の利用により、集団感染が拡大したと考えられた。

文 献

- 1) 豊田 誠：感染・発病者の早期発見（接触者健診等の見直し）。第82回総会シンポジウム「新しい結核対策の実践」。結核。2007；82：949-951.
- 2) 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.

コメント 結核感染—近年の疫学研究における展開と意義—

国立感染症研究所 森 亨

感染頻度の疫学的検討

結核の疫学における最も基本的な認識である、感染と発病の区別が、19世紀末から20世紀初頭にかけてツベルクリン反応（以下「ツ反」）を用いた研究により確立されたあとは、感染の頻度に関する知見（地域別、年齢別等々）が集積されていった。Muench¹⁾は、ツ反陽性を過去の結核感染の集積とし、米国南部における年別ツベルクリン反応陽性率のデータをもとにして感染獲得の過程を分析した。彼はツ反陽転率（＝感染獲得） a とともに多少の陰転（反応の消退） b があることを仮定して、陽性率 y と生まれてからの時間（コホートの年齢；ただし彼は断面での集団の年齢とみなした） t の関係を $dy/dt = a(1-y) - by$ と記述し（単純触媒モデル）、これを実測データ（年齢階級別ツ反陽性率）に当てはめた。彼の例示したAronsonらによる米国南部の一般人口（0～70歳）では $a = 5 \sim 6\%$ 、 $b = 1\%$ であった。

いまの考え方をすれば、 a は年間感染危険率（ARTI）に相当するが、その年次変化を無視しているという意味で、 a はこの観察が行われた1930年代から約70年遡る期間の「平均感染危険率」ということになる。米国でも結核死亡率はこの時代には200超～70程度（年率3～4%で低下傾向）あったので、ARTIの推定として a は妥当な水準の推定値である。Muenchの業績はARTIの概念を結核流行の記述に導入した点で画期的であったが、流行の低下傾向を無視して長期間に適應している点は、その後行われるようになる結核サーベイランス指標としてのARTIという思想にはなじまない。

疫学指標としての感染危険率

戦後、WHOのTuberculosis Research Officeに拠った疫学者たちは、発展途上国を含む世界各地で展開されたBCG接種政策に関連して精力的にツ反サーベイや結核実態調査を行った。その成績の計量的分析においては、年齢による感染機会の違い、時代的推移もあわせて考慮されるようになる。例えば、1950年代Nyboeら²⁾は、様々な疫学的状況下での年齢別ツ反陽性率曲線をサーベイランスに利用するという立場から分析を行い、Infection rate（感染率）の語を用いて感染危険率を基本的な指標として据え、その年齢・時代依存を取り込んだモデルを想定した。

さらに感染機会と発病を結びつけることで、感染指標

はますます高く評価されるようになった。0～4歳の結核性髄膜炎の死亡率は感染危険率に比例するというHolmやRadkovskyの示唆はその後、Styblo³⁾によって次に述べるオランダにおけるARTIの推定成績と実測の化学療期以前の小児結核性髄膜炎死亡率の関連からも確認されることとなった。1920～49年におけるARTI（%）と髄膜炎死亡率（人口10万対）の間には1:100の関係がみられている。

このようなことからStybloら³⁾はツ反陽性率（既感染率）をもとにARTIを推定する方式を提案した。彼らは、①ARTIは指数関数的な年次推移をたどること、②同時代においては年齢別の感染機会の差は無視できること、を前提にすることで非常に簡単な計算を可能にした。彼らはBCGをほとんど集団的に用いてこなかったオランダにおける19歳の徴兵時の大数のツ反検査（1956～66年）、学童検診（1962～66年）、小児のサーベイ（1926～47年）の成績などを用いて、オランダにおける1910年代から1966年までのARTI（傾向と水準）を推定した。①②を前提としたモデルを用いれば、同一年齢集団の既感染率の経年観察、または異なる年齢集団の同時観察からARTIの傾向線を求めることができ、それを用いて任意の時期の年齢階級別既感染率などを推定することもできる。

このモデルを日本・沖縄県の結核実態調査（1968年）で行われたツ反サーベイの成績に適用して森⁴⁾は、それを全国にも適用し、様々な時期の全国の年齢階級別結核既感染率を推定した⁵⁾。1973年に再び行われた沖縄県のサーベイの成績はこの予測とよく一致していた。また推定された日本のARTIの傾向は登録による罹患率や死亡率とよく並行していた。

Stybloはこのあとさらに上記①②を前提としてARTIの結核サーベイランスの実用的代表指数としての応用を進め、化学療法があまり普及していない途上国や戦前のヨーロッパの状況などを分析し、ARTI（%）：罹患率（人口10万対）：有病率（同）＝1：50：100という関係を見いだした（ときにStybloの法則と呼ばれる）⁶⁾。この指標は比較的簡単に測定することができ、実的な意味づけも直截なことから世界広くに普及した⁷⁾⁸⁾（Fig.）。とくにDOTS時代にはいると、その拡大努力の中で「発生患者の何パーセントが実際に発見されているか」はGlobal Targetの達成度を見るための重要な基礎であり、患者発生件数を推定することが重要な課題となってきた。

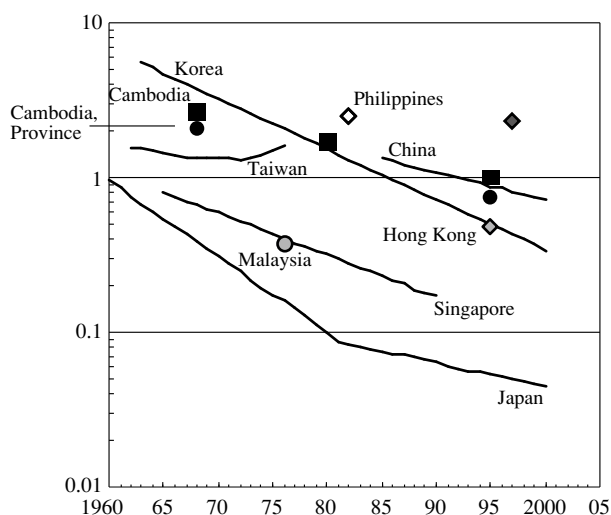


Fig. Risk of infection in Asian countries. Trend and level (Source: Mori⁷⁾)

Stybloの法則はそのための基本原理ともなった。(ただし、ごく最近ではDOTSの普及やHIV流行の影響もあってこの法則が適合しないケースが多いことへの認識も高まり、有病率を直接調査して結核の疫学的拡がりを測定する「実態調査」への回帰が強まっている。)

ツ反による感染把握の問題

正確な感染状況把握のニーズが高まる一方でその精度や技術的な問題への不満も近年徐々に高まってきた。ひとつは既感染率をみるためのBCG未接種人口が、BCG接種率の向上のために得にくくなったこと、そして環境中の抗酸菌感染のための非特異的反応による攪乱である。後者については数学的に攪乱を除去する方法(Mixture model)が考えられているが⁹⁾、無理があるように思われる。さらに、既感染率が低い集団ではツ反の判定基準(カットオフ)自体に妥当性がなくなる(陽性的中率の低下)、という問題も発生する。

この問題を克服するための新しい方法として期待されているのが結核菌特異抗原を用いたインターフェロン γ 放出アッセイ(Interferon-gamma release assay, IGRA)である。これはBCGや多くの環境中抗酸菌の影響を受けずに(最近の)感染を特異的に検知できる点で優れている¹⁰⁾。ただこの検査がツ反検査と比して問題になるのは、感染後年余を経ると結果が陰転する確率が無視できないということで、その割合は平均年間3%程度と推定する報告もある。化学予防(潜在性結核感染症の治療)をすれば陰転は25%程度に起こる¹¹⁾。

IGRAとツ反検査のこのような特性の違いの原因は必ずしも明確ではないが、IGRAをもとにしてARTIを推定するような場合には(経費も問題になるが)注意が必

要である。

いずれにせよ、特異抗原の発見は100年以來のツ反検査に代わる結核感染の診断方法への道を開くものとして今後の適切な応用に向けて重大な意義がある。これは上記1~3で述べてきた結核サーベイランスへの応用はもとより、さらに結核感染診断の応用分野一般(鑑別診断、潜在結核感染治療の適応決定、医療職員の結核管理・感染制御の評価、感染伝播経路の解明)にも同様にあてはまる。IGRAにはその応答の強さとその後の発病リスクの関連など解明すべき課題も残っているが、ツ反とIGRA応答の比較からは結核感染の動態に関する新しい認識も浮上している¹²⁾。

感染伝播経路の解明

次に結核感染の対策の重要な課題として、感染伝播経路の解明に関して検討する。この中で行われる被感染者の同定はツ反検査やIGRAに依拠するが、これだけではその感染が同一経路によるか否かの判定は不可能であり、そのためには、①疫学的調査(日本の制度では「積極的疫学調査」と呼ばれる¹³⁾)として状況証拠に基づく推定や判断、および②結核菌遺伝子タイピングによる確認、が必要である。

疫学調査について、最近米国では「ソーシャルネットワーク分析(Social Network Analysis)」という手法の援用が奨励されている¹⁴⁾。これは米国において、性病やHIVのような対人接触関係の隠微な要素をもった問題の感染経路の解明の努力の中から生まれた社会科学的技法の応用である¹⁵⁾。単に担当者の熱意やセンスだけに頼らない技術の一つとして同様の分野の開発も今後の対策研究の課題である。

感染経路解明の決め手になるのが遺伝子タイピングで、日本でもようやく普及しつつある。最近では従来のIS6110を用いたRFLPに代わって、PCR技術が適用できるVNTRが開発され、迅速性や所見の互換性などの操作性において飛躍的に優れた方法として早い普及が期待される。

この技術はこれまで主として疫学的証拠から感染伝播(同一菌株の共有関係)が疑われる複数の患者の菌株を比較する(matching, クラスター確認)のが主たる目的であった。さらに今後は地域人口内で発生するすべての結核患者の菌株を分析し、疫学的関連が未だに疑われていない、隠されたリンクを暴くといった方向の利用が望まれる(Universal Genotypingによる地域分子疫学)。これは今後の結核対策の柱の一つである接触者対応を飛躍的に強化するであろう。オランダでは1990年代中頃からこれが全国的に行われている。わが国では沖縄県が1997年から行っており¹⁶⁾、ほかにもいくつかの地域で取

り組まれているが、やはりより広域での早い普及が望まれる。VNTRを用いた分析方法の確立と使用者間の合意形成はその重大な一歩である。

このような知見の集積の中から、本シンポジウムで採り上げられているような人口集団の中での感染伝播の記述と対策の手がかりに導く研究も行われている。たとえば、ある地域の菌陽性患者にRFLP分析を行い、全体および得られたクラスターの初発患者の塗抹陽性・陰性の分布の比較から塗抹陰性患者の感染力は塗抹陽性患者の0.22倍と推定した¹⁷⁾。また結核高蔓延地区の観察から、同一世帯で複数患者が発生した多数の世帯のうち、RFLPパターンが世帯内で一致したのは50%、残りは世帯外(地域)で起こった感染による発病と推定された¹⁸⁾。

このほかにも菌の分子疫学的方法は、臨床現場における検査室内交叉汚染の把握、再発と再感染発病の区別、そして地域流行(有力)株の発見や、さらには全世界的な菌株の流行・伝播の動態を記述することも可能にし¹⁹⁾、結核菌の進化の研究²⁰⁾にも欠かせない。

文 献

- 1) Muench H: Derivation of rates from summation data by the catalytic curve. J Am Stat Ass. 1934 ; 29 : 25-39.
- 2) Nyboe J: Interpretation of tuberculosis infection age curves. Bull World Health Organ. 1957 ; 17 : 319-339.
- 3) Styblo K, Meijer J, Sutherland I: The Transmission of Tubercle Bacilli. Its trend in a human population. Bull Int Union against Tuberc. 1969 ; 42 : 1-104.
- 4) 森 亨: 沖縄における結核の疫学的分析. 結核. 1971 ; 46 : 357-364.
- 5) 森 亨: 結核感染をめぐる諸問題. 結核. 1988 ; 63 : 339-348.
- 6) Murray C, Styblo K, Rouillon A: Tuberculosis. In: Disease Control Priorities in Developing Countries. Jamison DT et al. ed., Oxford University Press, New York, 1993, 233-259.
- 7) Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG: Annual Risk of Tuberculosis Infection. WHOTB/88. 154, World Health Organization. Geneva, 1988.
- 8) Mori T: Tuberculosis epidemics in the Asia-Pacific Region. Respiriology (accepted).
- 9) Neuenschwander BE, Zwahlen M, Kim SJ, et al.: Trends in the prevalence of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in Korea from 1965 to 1995: an analysis of seven surveys by mixture models. Int J Tuberc Lung Dis. 2000 ; 4 : 719-29.
- 10) 原田登之, 樋口一恵, 関谷幸江, 他: 結核菌抗原 ESAT-6および CFP-10を用いた結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2Gの基礎的検討. 結核. 2004 ; 79 : 725-735.
- 11) Higuchi K, Harada N, Mori T: Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. Respiriology. 2008 ; 13 : 468-472.
- 12) Pai M, Dheda K, Cunningham J, et al.: T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. Lancet Infect Dis. 2007 ; 7 : 428-38.
- 13) 石川信克(監), 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. 2007.
- 14) Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR 54 (RR-15), 2005.
- 15) Cook VJ, Sun SJ, Tapia J, et al.: Network Analysis Project Team : Transmission Network Analysis in Tuberculosis Contact Investigations. J Inf Dis. 2007 ; 196 : 1517-27.
- 16) 沖縄県結核サーベイランス検討委員会: 沖縄県の結核患者管理における結核菌遺伝子型同定の有用性. 日本公衆衛生雑誌. 2003 ; 50 : 339-348.
- 17) Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet. 1999 ; 353 : 444-449.
- 18) 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 : 212-14.
- 19) Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. BMC Microbiol. 2006 ; 6 : 1-7.
- 20) Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, et al.: A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. PNAS. 2002 ; 99 (6) : 3684-3689.

———— The 83rd Annual Meeting Symposium ————

INFECTION OF TUBERCULOSIS: ESTIMATION OF THE MAGNITUDE AND INVESTIGATION OF THE PLACE OF THE RISK

Chairpersons: ¹Makoto TOYOTA and ²Takashi YOSHIYAMA

Abstract: With this symposium, we focused on the infection. The infection is the source of tuberculosis diseases and at the same time, it is the result of tuberculosis diseases. We understand that tuberculosis has reduced, but we have rough idea how is the risk of infection in Japan overall, where and how we are infected. Therefore this symposium focused on the risk of infection, source of infection, place of infection and direct estimation of the risk of infection in a place where risk is high.

1. The risk of infection in Japan: Takashi YOSHIYAMA (Fukujuji Hospital)

The annual risk of tuberculous infection (ARTI) is thought to be the best indicator to know the ongoing magnitude of tuberculosis. However, the tuberculin survey is difficult in Japan due to the high coverage of BCG and measurement of ARTI by interferon γ release assay (IGRA) requests huge sample population because the interval between the first baseline test and the second test need to be short due to the waning of IGRA after infection and the estimated ARTI is small in Japan. Therefore, upon the estimated incidence of infection by the tuberculin survey in 1968, and upon the hypothesis that the reduction speed of the risk of infection is in parallel with the reduction of the reported number of tuberculosis cases divided by the population among the young generation whose prevalence of infection is estimated to be lower than 10%, the risk of infection in Japan was estimated. The speed of the reduction of tuberculosis diseases was 2.6–3.7% in the age group of 20s and 30s and the estimated risk of infection was 0.36% in 1968 by the tuberculin survey and time trend extrapolation gives the figure of 0.05–0.07% in 2005.

2. Characteristics of index cases in TB transmission: Takeo INOUE (Aichi Shikatsu Health Center)

The subjects were 3,332 smear-positive (SP) patients, 2,139 smear-negative bacillus-positive (SN-BP) patients, 3,158 smear-negative bacillus-negative (SN-BN) patients, and 1,459 extra-pulmonary TB (EPTB) patients. Index cases were counted 337. Index case rates (ICRs) were 7.2% for SP patients, 2.1% for SN-BP patients, 1.2% for SN-BN patients, and 1.1% for EPTB patients. The differences were significant between SP patients and each of the other ($p < 0.001$), as well as between SP-BN patients and EPTB ($p < 0.05$). In SP patients, ICRs were significantly different between those aged 0–59 and those aged 60–99 (11.7% vs 4.4%), and the highest ICR was 14.1% in cavitary patients aged 0–59. In

SN-BP patients, the highest ICR was 10.3% in cavitary males aged 0–49, followed by 3.8% in non-cavitary females aged 0–49. TB epidemic were reported 109 in Japan between 2003 and 2005. ICRs were 0.46% for 87 SP cavitary patients, 0.10% for 15 SP non-cavitary patients, and 0.04% for 7 SN-BP patients. In the SP cavitary patients, ICRs were 2.32% for younger males aged 10–39, 0.37% for middle males aged 40–69, 0.41% for younger females, and 0.37% for middle females, showing significant differences between younger males and middle males, as well as between younger males and younger females ($p < 0.001$).

3. The Mode of transmission of *Mycobacterium tuberculosis* through DNA fingerprinting analysis in Okinawa Prefecture and Tokyo metropolitan: Akihiro OHKADO (Department of Research, The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Objective: To study the mode of transmission of *M. tuberculosis* through DNA fingerprinting analysis in Okinawa Prefecture and Tokyo metropolitan.

Results: 1,183 and 470 *M. tuberculosis* culture isolates (61% and 85.1% of bacillary positive tuberculosis patients registered in Okinawa Prefecture from 1996 to 2006, and in Shinjuku City from 2002 to 2007 respectively) were analyzed for IS6110 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). 135 genotype clusters from 516 patients in Okinawa, and 52 genotype clusters from 187 patients in Shinjuku were identified. The genotype-clustering rate was 43.6% and 39.8% in Okinawa and Shinjuku respectively. Transmission index of tuberculosis patients by the Incidence Rate Model was noted to be high among males in both areas; older age groups and residents of densely populated areas in Okinawa Prefecture; and among homeless people in Shinjuku City. 46 culture isolates of *M. tuberculosis*, the M-strain which had the following characters: 1) specific IS6110-RFLP band pattern with fourteen bands; 2) resistant to Streptomycin; 3) 2233–2517–3533–4243 or 2233–2517–3533–4253 profiles by 12MIRU 4ETR Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR), were identified from 46 tuberculosis patients in Tokyo Metropolitan. It was suggested that the strain with four copies of ETR-C tandem repeat spread widely and the transmission of this strain could be possibly link to the facilities where young people and tuberculosis high risk population, such as the homeless, were commonly staying.

4. Nosocomial tuberculosis infection in hospital with isolation wards for tuberculosis—Detection of tuberculosis infection

by using QuantiFERON®-TB Gold tests : Yoshiko KAWABE (National Hospital Organization Tokyo National Hospital, Kawabe Naika Clinic)

After removal to newly built hospital with facilities for nosocomial tuberculosis infection control in 2000, tuberculosis in health care worker had remarkably decreased in Tokyo National Hospital. In 2005, we have introduced QuantiFERON®-TB Gold (QFT) test in infection control program for the staff. The staff working at tuberculosis wards are checked QFT every 6–12 months, and the staff who are not working at tuberculosis wards are checked QFT at the event of contact to sputum smear positive patients. From 2005 to 2007, we observed 250 staff with following up QFT test. A nurse working at a tuberculosis ward suffered from tuberculosis. By following up QFT, an assistant nurse working at a tuberculosis ward and a nurse who contacted with a sputum smear positive tuberculosis patient at a ward for non-tuberculosis respiratory disease revealed positive conversion of the QFT. The mean observation period was 13.7 months and annual risk of infection was 1.05%. It is important for the detection of tuberculosis infection, to follow up QFT of health care workers working at tuberculosis wards and workers who had contact with smear positive tuberculosis patients.

5. Environmental factors relating to an outbreak of tuberculosis: Makoto TOYOTA (Kochi City Public Health Center)

To clarify environmental factors relating to an outbreak of tuberculosis, the ventilation rate within the room of the school was analyzed. Most of the windows of the building were of the fixed sash type, permitting only low ventilation ranging from about 1.6 to 1.8 room air change per hour. Low ventilation of the room and overcrowding contributed to an outbreak of tuberculosis.

6. Tuberculosis infection— Its perspectives in recent epidemiological studies and implications: Toru MORI (National Institute of Infectious Diseases)

As illustrated by an early works of Muench on a catalytic model, tuberculosis (TB) infection defined by the tuberculin skin test has been extensively studied in epidemiology mainly as a parameter of TB epidemics. Finally, Styblo established an idea of annual risk of infection as the most practical and valid epidemiological index of TB. However, tuberculin testing as its basis suffers from several drawbacks including low specificity due to BCG vaccination and environmental mycobacterial infections. This problem has been overcome by the advent of a new technology, i.e., the interferon-gamma release assay that is a coupling of the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* specific antigens and the development of a simplified assay of interferon-gamma response.

In the recent advance in molecular technology a series of genotyping methods have been developed which have enabled to track transmissions of TB infection in a population. These technologies will provide the more precise qualitative images to TB epidemiology, while tuberculin test and IGRAs will describe its quantitative structures.

Key words: Tuberculosis infection, Risk of infection, Source, Endemic area

¹Kochi City Public Health Center, ²Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Fukujuji Hospital, JATA, 3–1–24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204–8522 Japan. (E-mail: yoshiyama@jata.or.jp)