

結核接触者健診の実施方針に関する科学的根拠の検討

—大阪市の経験から—

¹下内 昭 ²松本 健二 ²辰巳 朋美

要旨：結核感染性を高める要因として、初発患者の年齢が若い、胸部X線所見で空洞が認められる、喀痰排菌量が多い、咳症状を有する期間が長い、があげられ、接触度合いについては、接触時間が長い、接触空間が狭いことが重要である。接触者健診における調査で感染を起こす程度の接触がないと思われる接触状況でも発病者もあり、注意を要する。集団接触者健診において過去のツベルクリン反応検査（ツ反）のみによる感染の診断では過剰診断があったであろうが、発病効果は有意に認められた。また、インターフェロン γ 放出試験、IGRAの1つの種類であるQFT（クオンティフェロン[®]）を併用することにより、特異度が上がり、過剰診断が減少したと考えられる。ただし、学校での集団接触者健診のように、対象人数が非常に多いときには、ツ反径の分布が集団感染があったかどうかの判断に役立ち、また、強い反応（発赤30 mm以上）を呈した者に対してまずQFTを行い、もし陽性者が出た場合に30 mm未満にも拡大するという方法が効果的、効率的であると考ええる。

キーワード：結核感染性、接触者健診、ツベルクリン反応検査、インターフェロン γ 放出試験、潜在性結核感染症

1. 結核感染性を高める感染源および環境等の要因の検討

（1）文献レビュー

結核の感染とは、通常、患者の肺から結核菌が咳などで排出され、空中に浮いている間に接触者によって吸い込まれ、肺胞まで達し、マクロファージの中で増殖することである。従って、感染性が高いということは、空間に浮いている菌を吸い込む確率が高くなることであり、感染源からの排菌の量と頻度、接触時間、そして部屋の大きさや換気などの環境要因によることが大きい。以下に述べる報告においては、感染させたという判断は接触者健診で二次患者の発生が確認されたか、ツベルクリン反応検査（ツ反）により感染があったと判断した方法と、培養陽性となった患者の結核菌の遺伝子分析によりクラスターを形成した中から時系列で初発患者と二次患者を判断した方法によって実施されていた。

まず、感染源の要因として、患者から排出される菌量

の指標としては、喀痰塗抹陽性のほうが塗抹陰性よりも¹⁾、また塗抹検査の中でも2+以上、3+以上のほうがそれ以下の場合よりも感染率が高い¹⁾²⁾。菌量が多い要因として胸部X線検査で空洞が認められる診断をあげる報告が多い³⁾。次に、接触時間が長い状況として、感染源患者の診断の遅れ⁴⁾、長い接触期間⁴⁾、環境要因として狭い空間⁴⁾⁵⁾における不十分な換気があげられる⁴⁾。狭い空間での接触時間が長い場合を濃厚な接触と表現するが、通常、家族内接触者が家族以外の接触者よりも感染性が高い⁶⁾のは当然であろう。また感染源の感染性に関しては、その他、年齢の若いほうが感染性が高いことが例外なく報告されている³⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾が、これは若年者は高齢者に比べて、より呼吸器症状が強い（逆に高齢者では塗抹陽性患者でも呼吸器症状がない場合が若年者より多い）ことや社会的に活発で他人との接触度合いが強いためと考えられる。感染性に性差がある場合には家族外感染では、ほとんどの場合、男のほうが高い³⁾⁷⁾が、家族内感染では男のほうが高い報告も⁹⁾、女のほう

¹結核予防会結核研究所、²大阪市保健所

連絡先：下内 昭，結核予防会結核研究所，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: shimouchi@jata.or.jp)
(Received 10 Apr. 2010)

が高い報告もある²⁾。また、結核菌が耐性であっても、感受性であっても、感染性は同じである¹⁰⁾。

なお、結核菌の特性による感染性の違いが議論されており、わが国でも restriction fragment length polymorphism (RFLP) の分類で北京株 (Beijing family¹¹⁾) の modern type のクラスター率が高い¹²⁾。これは動物実験で北京株では菌の増殖が速く、動物の致死率が高いために、毒性が強いと考えられている。また、免疫反応が強くなるために、空洞を形成し、排菌量も多いためなども考えられた¹³⁾。ただし、この研究は RFLP に置き換わるべき VNTR (variable number of tandem repeats) の実地応用が国内の一部で始まったばかりであるため、本稿では詳しい検討はしない。

(2) 大阪市の集団接触者健診結果による検討

大阪市においては、市全体の集団接触者健診について担当医師、保健師よりなる検討会において、健診の方針、対象範囲と実施時期を定める。検討会に提出する資料「集団接触者健診チェックシート」には、初発患者の情報と、保健師が初発患者が発生した集団を訪問して実施する疫学調査の結果が記載される。このチェックシートには、患者の氏名、性、年齢、胸部X線による病型、菌検査結果：塗抹、培養、同定結果、感受性、感染危険度指数、現病歴(症状出現時期、職場健診の時期と結果、初診、診断、治療時期など)、接触状況として、職場環境：広さ、空調、換気、配置、座席等、面積(坪、m²)、換気量(回/時間)、接触場所の見取り図などが含まれている。初発患者と接触者の接触度合いについては、まず初発患者から情報を得、必要な場合に接触者からも聞き取り、情報を補う。職場環境に関しては、在宅訪問をしていた場合には自宅などを含むが、初発患者と接触者の接触度を互いの接触距離と時間だけでなく、接触場所の広さと換気を必ず調査する。可能であれば、ビル管理者等に換気量(回/時間)の計算も依頼する。このような情報により、以下の方法論の異なる2種類の集団接触者健診結果の分析を行った。

i) 二次患者が発生した集団の初発患者の特性

大阪市保健所が2003～2005年に接触状況調査を実施し、2年間追跡健診を実施した833集団、7406名について解析した¹⁴⁾。その結果、二次患者(計54名)が発生した38集団の初発患者の特性に関連して、二次患者発生率を比較した。その結果、性(男)、年齢(64歳以下)、胸部X線像(空洞あり)、塗抹排菌量(G5以上)、咳の持続期間(2カ月以上)、感染危険度指数(<ガフキー号数×咳の持続月数)が10以上)で有意差があった。

ii) 接触者が「感染あり」と判断された集団の初発患者の特性

2008年3月～2009年2月に接触者健診検討依頼のあ

った457集団中、大阪市保健所集団健診検討会で健診が必要と判断し、ツ反あるいはQFT-2Gで感染診断を行った92集団(接触者620名)を対象とした¹⁵⁾。感染診断は原則として50歳未満の者にツ反を行い、発赤径30mm以上の者にQFTを行った。QFT陽性者があった場合には、発赤径30mm未満の者に、順次QFTを行った。QFT陽性を「感染あり」としたが、QFT判定保留の場合は、同一集団で同様の接触度合いの者のQFTが陽性の時に、「感染あり」と判断した。また、ツ反の副反応で水疱があった場合は「感染あり」として、QFT検査は実施しなかった。

その結果、「感染あり」と判断された症例は84例(14.0%)で、「感染なし」は515例(86.0%)であった。感染の有無の関連要因を明らかにするため、多重ロジスティック回帰分析を実施した。ツ反30mm以上の者は、30mm未満の者に比べてQFT陽性率が有意に高かった。初発患者の年齢が65歳以上では、有意に感染のリスクは低かった。喀痰塗抹検査の排菌量別の陽性率は1+：3.3%、2+：10.2%、3+：18.7%であり、排菌量と二次感染のリスクに有意な相関がみられた。咳の期間が2カ月以上続いた者に、「感染あり」が有意に多かった。胸部X線の病型で、病変が両側、空洞あり、拡がり2または3の因子は、感染との関連に有意差を認めた。接触時間が100時間以上であること、および空間床面積が100m²未満である事例に「感染あり」が有意に多かった。

結核感染性に関して文献レビューと同様の結果が、大阪市における集団接触者健診でも得られた。すなわち、初発患者の感染性が高くなる要因としては、年齢が若い、塗抹排菌量が多い、胸部X線像で空洞がある、咳の持続期間が長い、接触時間/期間が長い等が、従来からもよく知られているため、保健所における患者登録票に、通常、必須の患者情報として記載されている。さらに今回の調査で接触場所の広さが「空間床面積」という客観的に測定しうる要因として明確にされた。また、大阪市の各種学校における集団感染事例で教室の換気回数が少ない教室で感染者が起き、換気回数が多かった教室で感染が起きなかった例の報告があった¹⁶⁾。今後とも、これらの要因に関して、接触者調査、感染場所における疫学調査の際に、空間の広さや換気を定量的に測定できれば、過去の経験の積み重ねにより、感染の可能性を予知しながら、接触者健診を実施することが可能になるであろう。新しい要因が加わっても、いうまでもなく、健診の実施方法の原則は、同じ接触度合いの接触者ごとに健診の優先順位を決め、最も濃厚な接触があった群から健診を実施し、発病者あるいは感染者が発見されれば次の段階の接触者グループに健診を拡大する方式(同心円

方式)である¹⁷⁾。

2. 集団接触者健診におけるツ反・QFTの利用

(1) ツベルクリン反応 (ツ反) 検査の有用性と限界の検討

上記と同様に2003～2005年に大阪市保健所が実施した接触状況調査結果を分析した¹⁴⁾。

i) ツ反の結果「感染あり」と判断した集団および「感染なし」と判断した集団における発病率の差

ツ反の結果「感染あり」と判断した集団で、年齢が40歳以上のために潜在性結核感染症 (LTBI) 治療を受けなかった者の間での発病率は0.66% (18/2745)であり、「感染なし」と判断した集団での発病率は0.18% (3/1633)であり、統計的に有意差があった (χ^2 検定 $p<0.05$)。また、LTBI治療を開始した者760名の中では治療中断した1名が発病した。また、LTBI治療を拒否した1名が発病した。

「感染のおそれあり」と判断してツ反を実施した集団からの発病者は、以下のように3群に区分される。まず、①調査当時は、大阪市において、ツ反およびLTBI治療対象は40歳未満であり、40歳以上の者については発病予防ができなかった。②LTBI治療対象になっても、治療拒否あるいは治療中断によって発病した。そして、③ツ反の結果「感染なし」と判断された。①については、感染の診断およびLTBI治療対象の年齢枠が撤廃されたため、問題は解決された。②については、現在もいかに対象者を説得できるかにかかっている。③はツ反の問題であり、次項で述べる。

ii) 潜在性結核感染症 (Latent Tuberculosis Infection, LTBI) の判定および発病予防の検討

2003～2005年の3年間に833集団、7406名の接触者に関して、接触状況調査の結果により、接触者健診が必要かどうかの検討がされ、457集団 (54.9%)、5168名 (69.8%) に直後および2カ月後の胸部X線検査およびツ反が実施された。その結果、215集団の中で760名 (14.7%) が「感染あり」、LTBI治療対象と判断された。直後および2カ月後の健診で発見された二次患者は29名で、その後、6カ月以降に診断された患者は25名であった。LTBI治療対象者は40歳未満であったため、直後・2カ月後の健診と6カ月以降の健診で発見された患者を年齢群別に比較すると40歳未満では19名から7名に減少し、40歳以上では10名から18名へ増加し、統計的に有意差があった (χ^2 検定 $p<0.01$)。結論として、ツ反による感染の判断にはBCG接種の影響で過剰診断もあるであろうが、二次患者発生予防効果はあったと考えられる。

iii) 発病予防可能事例であったかどうかの検討

患者①：ツ反で「感染あり」と判断した集団で本人は

ツ反26 mmであるが、事業所の同フロアの同僚14名中4名が30 mm以上でLTBI治療を実施していた。患者②：ツ反で「感染なし」と判断した集団で、初発患者の排菌量や客観的な咳の状況から感染の危険性は高かった。しかし、本人はツ反19 mmで、事業所同フロアの同僚8名中、30 mm台が1名で、他は全員30 mm未満、グラフも一峰性であった。

家族健診など濃厚接触の場合には、数人のツ反結果で、1人がLTBI対象になった場合には、同様の濃厚接触であるという理由で、ツ反値が30 mm未満でもLTBI治療とすることが多い。しかし、事業所などでの接触においては、家族に比べれば濃厚でないため、発病者がいない場合には30 mm未満をLTBIにすることはなく、ツ反の限界である。しかし、これについては、QFTの導入により、下記に述べるように改善された。

(2) 中学校の接触者健診におけるツ反・QFTの併用

大阪市内の中学校3校における集団接触者健診時のツ反の分布およびQFT検査結果について検討した。なお、前述のように大阪市ではQFT導入に際して、集団接触者健診ではツ反でスクリーニングを行い、30 mm以上にQFTを実施し、陽性者が出た場合には、20 mm台、10 mm台に検査を拡大する方針としている。

A校、B校においては、QFTが導入される前であったため、ツ反だけで感染の有無を判断した。C校はツ反とQFTの両方で感染の有無を判断した。Fig. 1, 2, 3にあるように、ツ反分布の棒グラフではA校、B校は10～19 mm台にピークがあり、C校は20～29 mm台にピークがある一峰性の分布を示した。また、同じクラスや特に親しい友人などで30 mm以上に偏った分布を示さなかったことから、いずれの場合も集団感染なしと判断した。ただし、C校については、QFTが導入されたことから、30 mm以上の者に実施したが、いずれも陰性であった。特に、80 mm台の者は幼少時に化学予防実施歴があったが、陰性であった。その後これらの集団からの発病者はなかった。

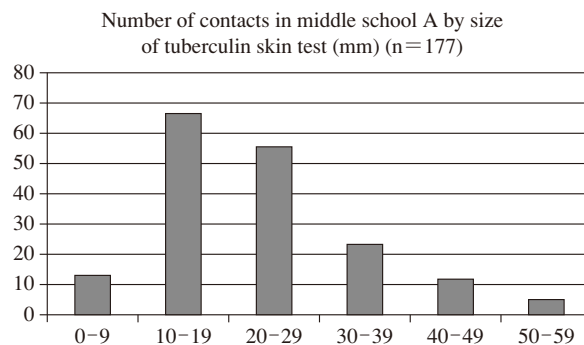


Fig. 1 Distribution of contacts by TST size in middle school A

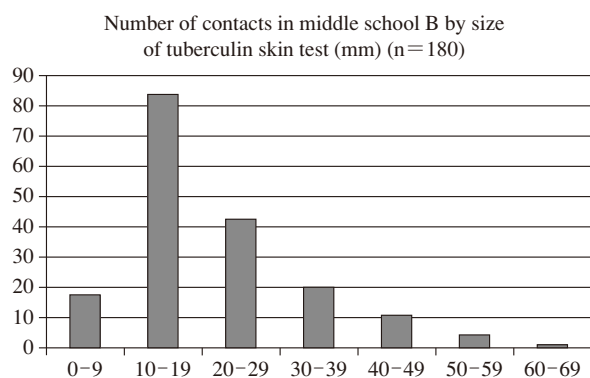


Fig. 2 Distribution of contacts by TST size in middle school B

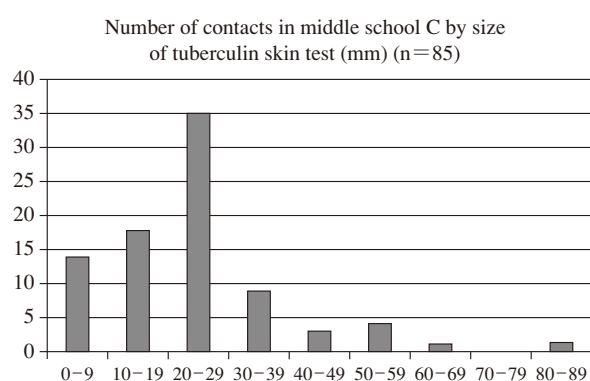


Fig. 3 Distribution of contacts by TST size in middle school C

集団接触者健診は人数が多いため、大阪市のように年間ツ反対象者が1000名を超えている場合に、最初からQFTを実施した場合には、財政的負担が大きい。また実際には、ツ反で水疱を呈して、QFTが陰性の場合にLTBI治療を実施しなかった者で、後に発病した事例が2例あった。それ以来、接触者がツ反で水疱を呈した場合には、QFTをせずにLTBI治療をすることとしている。特に小・中学校生徒の場合には既感染率は非常に低く、さらにBCG再接種を受けていない年代が中学生になる頃であり、ツ反の信頼度が将来ますます高くなる。従って、中学生の集団における対象者が多い場合にはツ反分布による判断とQFTの併用が効果的・効率的であると考えられる。

文 献

- 1) Nguyen TH, Odermatt P, Slesak G, et al.: Risk of latent tuberculosis infection in children living in households with tuberculosis patients : a cross sectional survey in remote northern Lao People's Democratic Republic. *BMC Infect Dis.* 2009 ; 9 : 96.
- 2) Tornee S, Kaekungwal J, Fungladda W, et al.: Risk factors

for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand, *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004 ; 35 : 375-383.

- 3) Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, et al: Contact investigation in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 ; 7 : S432-438.
- 4) Raffalli J, Sepkowitz KA, Armstrong D : Community-based outbreaks of tuberculosis. 1996 ; 156 : 1053-1060.
- 5) Franchi A, Richeldi L, Parrinello G, et al. : Room size is the major determinant for tuberculin conversion in health care workers exposed to a multidrug-resistant tuberculosis patient. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 ; 80 : 533-538.
- 6) Kumar RA, Saran M, Verma BL, et al. : Pulmonary tuberculosis among contacts of patients with tuberculosis in an urban Indian population. *J Epidemiol Community Health.* 1984 ; 38 : 253-258.
- 7) Kunimoto D, Sutherland K, Wooldrage K, et al. : Transmission characteristics of tuberculosis in the foreign-born and the Canadian-born populations of Alberta, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 ; 10 : 1213-1220.
- 8) Borgdorff MW, Behr MA, Nagelkerke NJ, et al. : Transmission of tuberculosis in San Francisco and its association with immigration and ethnicity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000 ; 4 : 287-294.
- 9) 浜島 泉 : 結核家族内感染の調査. *結核.* 2001 ; 76 : 455-460.
- 10) Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, et al. : Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis.* 1985 ; 132 : 125-132.
- 11) van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, et al. : Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J Clin Microbiol.* 1995 ; 33 : 3234-3238.
- 12) Wada T, Fujiwara S, Shimouchi A, et al. : High transmissibility of the modern Beijing *Mycobacterium tuberculosis* is homeless patients of Japan. *Tuberculosis.* 2009 ; 89 : 252-255.
- 13) Parawati I, van Crevel R, van Soolingen D: Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis.* 2010 ; 10 : 103-111.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 大阪市保健所 : 大阪市の結核 2009, 平成20年結核登録者情報調査年報集計結果, 大阪, 2009.
- 17) 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21年改訂版, 結核予防会, 東京, 2009, 31-34.

Current Topics

DISCUSSION ON EVIDENCE FOR PRINCIPLE OF
TUBERCULOSIS CONTACT INVESTIGATION

— From the Experience in Osaka City —

¹Akira SHIMOUCHI, ²Kenji MATSUMOTO, and ²Tomomi TATSUMI

Abstract Risk factors for tuberculosis transmission from patients to contacts were found to be younger age, presence of cavitory lesion in chest X-ray findings, shedding higher number of organisms, longer duration of respiratory symptoms, longer hours of contact, and smaller space of contact environment. It should be noted that even casual contacts identified by contact investigation developed tuberculosis later on. In the past contact investigation and subsequent latent TB infection (LTBI) treatment, preventive effects of tuberculosis was obvious, although there might be some over-diagnosis of LTBI with tuberculin skin testing (TST). Introduction of interferon- γ release assay (IGRA) added to TST seems to increase specificity and reduce over-diagnosis of TB infection. However in case of outbreak investigation in schools, screening by TST is still effective and efficient. Only those case with 30mm or over of

redness (equivalent of 15 mm of induration) of TST were tested with QFT, IGRA. If anyone shows positive QFT, test of QFT would be expanded to the contact with TST of less than 30 mm.

Key words : Tuberculosis transmissibility, Contact investigation, Tuberculin skin testing, Interferon- γ release assay, Latent tuberculosis infection

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

Correspondence to : Akira Shimouchi, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: shimouchi@jata.or.jp)