

第88回総会ミニシンポジウム

I. 集団感染事例から学ぶ

座長 ¹加藤 誠也 ²桑原 克弘

キーワード：結核，集団感染，病院，刑務所，学校

シンポジスト：

1. 一般病院でおきた免疫不全患者間での集団感染とその対応
桑原克弘（国立病院機構西新潟中央病院呼吸器センター内科）
2. 集団感染事例を通じたQFTの診断特性の検討
吉川博子（東京都保健医療公社豊島病院感染症内科，現：東京通信病院感染症内科）
3. 刑務所内で発生した結核集団感染の概要と問題点
本間光信（市立秋田総合病院呼吸器内科）
4. 大規模集団感染の環境要因，潜在性結核感染症治療，分子疫学調査について
豊田 誠（高知市保健所）

結核の集団感染は，多くの場合，咳を伴った大量排菌患者の発見の遅れが原因になっているが，それに加えて初発患者の社会・環境要因，感染を広める場や接触者の免疫状態等の宿主要因，菌の感染性・病原性など多くの因子が関連していると考えられる。

集団感染に関する厚生労働省報告によると，過去10年間の発生件数は年間30～50件程度で大きな変化はない。一方，感染診断法はツベルクリン反応からインターフェロン γ 遊離試験が主に使われるようになり，分子疫学的調査が多く事例で行われるようになるなど，技術的な進歩や結核を取り巻く社会的状況の変化を反映して，発生場所や内容は少しずつ変貌している。

本シンポジウムでは，特徴的な集団感染事例における

発生状況や医療機関や保健所の対応のあり方とこれらの問題を考察するとともに，それぞれの事例をもとにした感染・発病等に関する重要な知見が示された。

桑原は免疫抑制状態の患者が多く入院する医療機関における事例を通して医療機関・保健所の対応と課題について報告した。吉川先生には，医療施設内で短期間に大量に結核菌曝露があった事例において，クオンティフェロンが陽転化する時期に関して検討された結果を報告していただいた。本間先生には，刑務所という環境における集団感染事例の特殊性，その対応，特に分子疫学的調査の重要性についてご報告いただいた。豊田先生には，学校における大規模集団感染事例での対応と感染拡大要因の一つとして教室の換気に関する研究の成果，潜在性結核感染症治療後の発病までの期間の検討，長期経過後に判明した同一菌株による発病，および職場や個人的なつながりで多数の感染者・発病者を発生させた事例についてその背景等のご報告をいただいた。

以上のように集団感染事例における検討から，免疫抑制状態における感染・発病の重大性，クオンティフェロンの感染診断特性，感染の広がりに関係する環境要因，潜在性結核感染症治療後の発病に関する事項，結核菌の遺伝子タイピングなど，結核の感染・発病や結核菌に関する基礎的な事項に関する知見を提示していただいた。

集団感染においては，事件に対する対応は重要であるが，それにとどまらず発生要因や調査の結果等について検討を加えることによって，結核病学に対する重要な知見が得られる機会になることを再確認できた。

¹公益財団法人結核予防会結核研究所，²国立病院機構西新潟中央病院呼吸器センター内科

連絡先：加藤誠也，公益財団法人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: kato@jata.or.jp)
(Received 2 Oct. 2013)

1. 一般病院でおきた免疫不全患者間での集団感染とその対応

国立病院機構西新潟中央病院呼吸器センター内科 桑原 克弘

はじめに

結核患者の高齢化とともに、集団感染の発生集団はかつて多かった学校が減少し、医療機関や介護施設の比率が増加している。病院でおきる集団感染事例では、基礎疾患により免疫抑制状態となっている例があるため重症化や死亡が報告され社会的にも注目される。また、集団感染の原因が感染対策の不備によるものととらえられることもあり、集団感染事例の詳細が報告されることは少ない。やや古い事例であるが、地域における高度な専門的医療をになう総合病院の癌専門病棟でおきた集団感染事例を報告する。

集団感染事例の概要 (Fig. 1)

症例A：発端者 初発例は他院より転院してきた肺癌患者で、放射線治療とステロイド投与を受け終末期状態であった。入院時に発熱があり、前医ですでに空洞陰影が指摘されていたが感染症検査の報告はなく、腫瘍陰影の一部と考えられていた。転院11日後に結核が疑われ隔離を開始し、診断確定により結核専門病院に転院した。転院後45日で排菌陽性のまま癌死した。

症例B, C, D：同室での発病例 症例Aの同室者B, Cが接触後3カ月以内で肺結核を発病した。2例とも固形癌患者で放射線治療、化学療法などにより免疫抑制状態であり、結核治療開始後2週以内で死亡した。同室者Dは血液悪性腫瘍で接触6カ月後に粟粒結核を発病したが

治療により治癒した。同室期間は症例Bが11日間であったが、症例Cは2日、症例Dは1日と短期間の接触による感染であった。

症例E, F：接触者検診での診断例 同室者3例の発病を受けて全同室患者、医療従事者の接触者検診が行われた。接触11日の固形癌症例Eは9カ月後、担当医Fが1年後に検診で肺結核と診断された。

症例G, H, I：接触者検診対象外の発病例 症例Gは同じ病棟であったが接触がなく検診対象外の非担癌患者で1年後に発病した。症例Hは1.5年後に発病した同病院看護師だがアウトブレイクした病棟勤務ではなく検診対象外であった。発端者と同時期に入院していた親族への短時間の見舞い時に感染したと推測された。この看護師の兄弟である症例Iも排菌はないが同時期に結核治療を受けており同じ感染経路と考えられた。

症例J, K：前医接触での発病例 発端者Aの転院元の病院での発病例。臨床情報不明だが遺伝子多型が同一であった。

以上のように11例発病、うち10例由来の菌株がRFLP法による遺伝子多型分析で同一菌と証明された (Fig. 2に症例A~Hを提示)。発端者を含めて3例の死亡、複数の医療従事者の発病をみたため利用患者や職員に大きな衝撃を与えた。発端者の隔離まで約10日間かかっているが、原病のため肺に広汎な陰影があったこと、前医での転院直前の感染症検査の情報伝達が不十分であったことを考慮すると、医療機関の初期対応に大きな問題を指

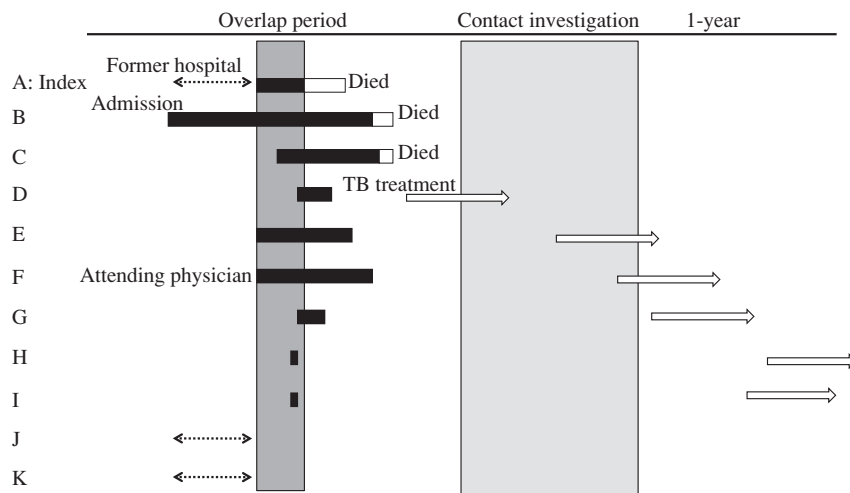


Fig. 1 Progression of an outbreak from the index patient

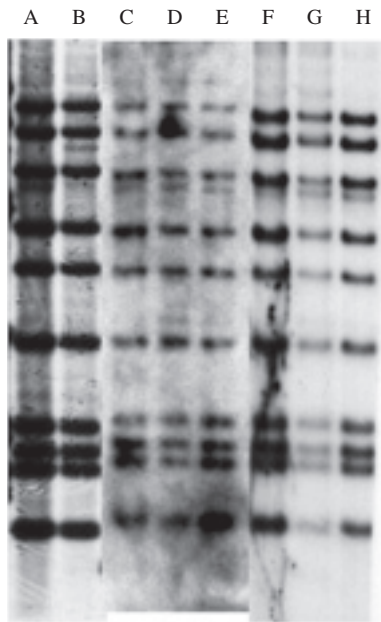


Fig. 2 RFLP analysis of *M. tuberculosis* isolates from outbreak patients

摘できない。また、当時は接触者検診の手段としての IGRAs (Interferon-gamma release assays) がまだ一般的でなかったため、胸部X線検査を主体とした接触者検診のみが行われていた。

問題点のまとめ

1. 高度な専門的医療を行う病院でおきた集団感染事例であり、基礎疾患が重篤であったため発端者を含め3例が排菌陽性のまま短期間で死亡した。
2. 発病者の約半数の5例は発端者と数時間～2日程度の比較的短時間の接触で感染し発病していた。発病者すべてが免疫抑制状態ではなく発端者の感染力が強かったものと考えられる。
3. 発病までの期間に早期から1.5年までの時間差があり発端者からの曝露の強さや免疫能の違いが原因と考えられる。当時は普及していなかったIGRAsを用いれば検診範囲を拡大させて発病を減らせた可能性があるが、きわめて短時間の接触者まで検診に組み入れることは困難であったと推測される。
4. 発端者の診断までの対応に大きな問題は認めなかったが、死亡例が出たことや医療従事者の発病があったことからマスコミや地方議会から懲罰的な意見が出された。その影響もあり集団感染の全容把握に対し抑制的な対応もみられた。

考 察

結核の集団感染事例は2011年で49件と過去10年同レ

ベルで推移している¹⁾。事例ごとの発生集団では、学校における集団感染が2003年以降10件以下となり減少傾向にあるが、医療機関の件数は2000年が16件、2011年でも14件と明らかな減少を認めていない。既感染率の高い高齢者が多く利用する病院では、結核患者が散発的ながら常に発生していることが大きな原因であると考えられる。

病院における集団感染の報告や報道をみると精神病院や療養型病床が多くなっている¹⁾²⁾。一方で一般病院での集団感染は実数が少ないことに加え、センセーショナルに報道されることも多く社会的な問題から詳細に報告されることは少ない³⁾⁴⁾。免疫抑制状態の患者が多く入院している癌専門病棟のような医療機関では、院内感染がおきた場合は死亡を含めた重大な転帰をとる可能性がある。今回の事例では、免疫抑制状態の影響のためか発端者からの感染力が強く、短時間曝露であっても医療従事者等の正常な免疫をもつ者に対しても感染がおきていた。また接触の時間や距離の問題だけではなく、感染者の免疫力によって発病までの時間差が最大1.5年あったことも対策を難しくしていた。規模の大きな総合病院では患者の入退院も多く、医療職も多数が関わるうえに見舞客など外部からの接触も多く検診範囲の決定が難しい。この事例では遺伝子多型分析によって、濃厚接触した同室者や医療スタッフのみならず、同室ではない患者、見舞客といった診断時は無関係にみえた発病者が一連の集団感染であったことが証明され、検診範囲も拡大された。近年の遺伝子多型分析は簡便なVNTR法を用いたデジタルデータが主流となり、異なる施設間でも比較が容易となってきている。低蔓延地域では培養陽性検体数が減少しているため全例調査が可能などところまで来ている。全例の分析により、今回の事例で明らかになったような今まで確定できなかった発病者間の関連がわかってくる可能性がある。これらの疫学情報をもとにIGRAs等を用いた接触者検診を適切に行うことでアウトブレイクを最小限に押さえ込む努力が必要となる。

社会的影響からみると、今回の事例では複数の死亡者が出たため利用患者や地方議会などから批判的な意見が出され、あたかも医療過誤であったようなマスコミ報道もみられた。病院管理者は新たな感染対策の検討よりも苦情対応に時間を取られ疲弊していた。責任追及のみにとらわれない冷静な対応が望まれる。現在では癌治療や神経疾患などに対する高度専門病院であっても感染対策チームが積極的な感染対策を行っている。しかし専門特化しているがゆえに陰圧隔離病室の整備や結核診療の経験などは十分とは言えないであろう。既感染率の高い高齢の免疫抑制患者を多数診療するような病院では、これからの結核の感染防止対策が大きな課題として残ってい

くものと考えられる。

ま と め

免疫抑制状態の癌患者から発生した結核集団感染事例を経験した。半数の発病者が2日以内の短時間の接触であり、2例の医療従事者の発病も認めた。発端者を含め担癌患者3例が排菌陽性状態で死亡しており、社会的に重大な関心を集めた。癌病棟のように免疫不全患者を多く診療する機能をもつ病院では結核院内感染対策が今後重要であると考えられる。

文 献

- 1) 結核予防会：結核集団感染数一覧。「結核の統計2012」。結核予防会，東京，2013，36.
- 2) 太田正樹，一色 学：精神病院における結核集団感染。結核. 2004；79：579-586.
- 3) 濁川博子，風間晴子，御代川滋子，他：感染曝露後1年間QFTで経過観察しえた61名の医療施設内の結核曝露事例。結核. 2012；87：635-640.
- 4) Tipple MA, Heirendt W, Metchock B, et al.: Tuberculosis outbreak in a community hospital. District of Columbia, 2002. MMWR. 2004；53：214-216.

2. 集団感染事例を通じたQFTの診断特性の検討

東京通信病院感染症内科 吉川 博子
結核予防会結核研究所 森 亨

はじめに

結核感染の新たな診断法として、近年クオンティフェロン®TB 第二世代，同TBゴールド（第三世代）（以下QFT）が注目を集めている。そのデータが徐々に蓄積されてきてはいるが、感染曝露時点からその後長期間経過を追った報告はまれである。たとえば感染後、QFT陰性の者が陽転するまでの期間についても、十分な知見が得られているとはいえない。今回私たちは、ステロイドパルス療法後結核を発病して排菌した患者に業務上接触した60名以上に及ぶ医療職員を、その後1年間、QFTを含めて経過を観察することができたので報告する。

事 例

ある地域拠点病院に間質性肺炎で入院し、ステロイドパルス療法，人工呼吸を受けていた患者が結核を発病し死亡した。濃厚接触者61人に対して直後に行ったQFT（第二世代）検査では陽性者は1名のみであったが、8週後の検査では18.6%が陽性になった。まもなく患者の治療にあたった職員（医師，看護師，放射線技師）から合計5人が活動性結核を発病し、菌が得られた5名の二次発生病例からの菌株はRFLPパターンが初発患者のものと一致した。発病者の中には、接触時間がごく短かった（5分程度）職員（図1），2カ月後のQFTが判定保留だった者、QFT陽性ながら潜在性結核感染症（Latent Tuberculosis Infection: LTBI）治療を辞退した者が含まれる。他

技師名	撮影日・撮影方法	
A	1/10CT	2/2ポ [○] 2/24ポ [○]
B	1/10単純	1/21ポ [○] 1/31ポ [○] 1/31ポ [○] 2/4ポ [○] 2/8ポ [○] 2/15ポ [○]
C	1/11単純	1/28ポ [○] 2/1ポ [○] 2/7ポ [○] 2/13ポ [○] 2/19ポ [○] 2/25ポ [○]
D	1/12単純	2/4ポ [○] 2/17ポ [○]
E	1/15ポ [○]	1/16ポ [○] 1/18ポ [○] 1/22ポ [○] 1/24ポ [○] 2/5ポ [○] 2/12ポ [○] 2/18ポ [○] 2/26ポ [○]
F	1/17ポ [○]	1/30ポ [○] 2/6ポ [○] 2/8ポ [○] 2/14ポ [○] 2/19ポ [○] 2/20ポ [○] 2/27ポ [○]
G	1/19ポ [○]	
H	2/5ポ [○]	
I	2/9ポ [○]	
J	2/16ポ [○]	2/23ポ [○]
K	2/21ポ [○]	2/28ポ [○]

単純＝放射線科（2階）での撮影 ポ＝病室でのポータブルによる撮影

■ パルス療法施行後2月4日に患者が排菌していることが判明する前にポータブル撮影をした日

図1 放射線技師が初発の患者を撮影したタイミング

発病した技師BおよびCは、初発の患者が結核と判明する前にポータブル撮影をしていた。

の患者の間からの発病はなかった。職員についてはさらに初発患者発生後6カ月、9カ月、12カ月とQFTを再検査した(図2)。そのなかから陽性者4人、判定保留者4人が確認され、LBTIとして治療された。比較的曝露期間が短い院内結核患者発生に伴う医療職員の接触者検診で、曝露直後から約1年間にわたりクオンティフェロン(2G)応答の推移を観察した。濃厚接触者59人から3人の活動性結核発病例を含む16人のQFT陽転者、7人の判定保留者がみられた。陽転の67%は接触後2カ月以内に、残りは9カ月以内に発生した(図3)。2カ月を超えてから陽転した例では一般に応答値は低かった。陽転者には潜在性結核感染症治療(3人には活動性結核治療)が行われたが、治療中・治療終了時までに80%が陰性・判定保留となり、また応答値も有意に低下した。「判定保留者」にも潜在性結核感染症の治療が行われ、その応答値の経過を見たが、その経過は終始応答値が低値に留まった陰性者とは明らかに異なっており、一部に既感染者を含む例外的な存在であることを示していた。

ま と め

病院の結核接触者検診時のQFT検査の応用について

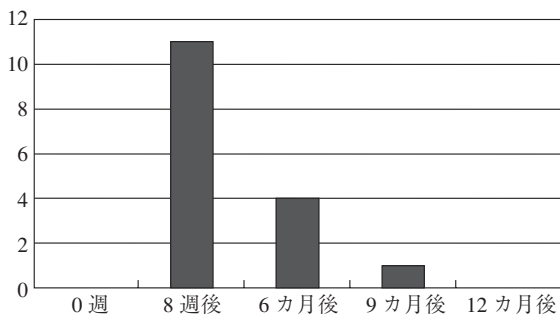


図2 接触者検診の時期におけるQFT陽転者数の推移

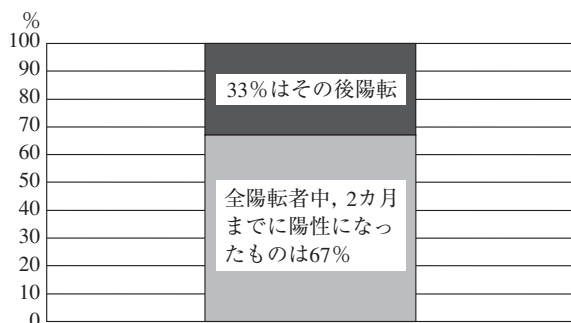


図3 曝露後QFTが陽性になるまでの期間、いわゆるウィンドウ期間についてはこれまでツベルクリン反応におけるWallgrenらの観察に匹敵するものはなく、米国CDCのガイドラインにおいても、ひとまずツベルクリン反応からの類推で8~10週とされていた。

検討した。ひとたび医療施設内で結核が発生し、患者が診断のつかない状態に置かれるならば、その間の感染の危険性は一般社会に比して明らかに大きくなる。院内感染の場合の感染伝播について青木は、入院期間1日の感染リスクは一般社会でのおおよそ1カ月分くらいに相当すると考えるべきではないか、と述べている。この点、本事例における接触者検診において当初対象者を初発患者に8時間以上の接触のあったものに限定したことは、一定の基準での「濃厚接触者」の規定としては一応妥当性はあるものの、この対象者の中から感染者が多く出た(QFT陽性率18.6%)にもかかわらず、より短時間での接触者に対象を拡大(同心円方式)するのが遅れたこと、これによって接触時間の短かった放射線技師の発病を許してしまったことは反省されるべきところである。

気管支鏡検査のような気道操作をとともなう医療行為が感染のリスクを大きくすることも院内感染に特異な要因である。ネブライザーによる気道刺激で咳が誘発され、感染リスクとなることについても同様な注意が喚起されている。感染性エアゾル発生を誘発するようなケアを行う医療従事者にあっては接触時間の長短はあまり意味をもたないことは、初発患者との接触時間が5分に満たない放射線技師が感染・発病したことからもうなずける。診断直後のQFT検査は接触者のQFTのベースライン(感染曝露以前のQFT所見)として有用であった。

注目すべきこととして半年後にもあらたなQFT陽転者が7名(陽性4名、新たな擬陽性3名)いたことである。QFT検査は優れた検査であるが、ツ反などに比べると歴史が浅く、特に、経時的な変化に関するデータは限られている。感染後、QFTが陽性になる期間について、一定の見解は確立していない。今後のデータの蓄積が期待される。

文 献

- 1) 阿彦忠之, 森 亨(編): 結核の接触者検診の手引き(改訂第2版). 結核予防会, 東京, 2007.
- 2) 阿彦忠之, 森 亨(編): 感染症法に基づく結核接触者検診の手引き.(改訂第4版). 結核予防会, 東京, 2010.
- 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. 結核. 2006; 81: 393-397.
- 4) 青木正和: 結核の院内感染(改訂第2版). 結核予防会, 東京, 1999. 87.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005. MMWR. 2005; 54 (No. RR-17).
- 6) Catanzaro A: Nosocomial tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1982; 125: 559-562.
- 7) 森 亨, 原田登之, 鈴木公典: 現場で役に立つQFTゴールド使用の手引き. 結核予防会, 東京, 2011. 37 (表

- 11).
- 8) 日本結核病学会予防委員会：医療施設内結核感染対策について. 結核. 2010; 85: 477-481.
- 9) 吉山 崇, 原田登之, 樋口一恵, 他：接触者検診のためのクオンティフェロン®TB-2G検査のタイミングについて. 結核. 2007; 82: 655-658.
- 10) 山岸文雄：免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. 結核. 2006; 81: 631-638.
- 11) Riede HL, Cauthen GM, Comstock GW, et al.: Epidemiology of Tuberculosis in the United States. Epidemiologic Reviews. 1989; 11: 79-98.

3. 刑務所内で発生した結核集団感染の概要と問題点

市立秋田総合病院呼吸器内科 本間 光信, 伊藤 武史

はじめに

結核集団感染事例の報告は平成5年の年間7件から増加し続け、平成12年には63件に達し、その後はやや減少したものの近年は40件前後で推移し、既感染率の低下や、未だに多くの塗抹陽性患者が存在する今日、その発生の危険性をはらんだ状況が続いていると言える。われわれは平成23年春に刑務所内で発生した、発病者11名、感染者40名と考えられる集団感染事例を経験したので、QuantiFERON®TB-2G (以下QFT) と結核菌遺伝子解析の結果を中心にその概要を報告すると同時に、このような特殊な集団、特殊な環境下で発生した集団感染への対応で浮かび上がった問題点について言及する。

初発患者

患者は62歳の男性で、平成22年6月にX拘置所に収容される際の健診時の胸部X線写真で異常なしと判定されていたが、この時既に両側肺尖から上肺野にかけて散在性の小粒状陰影が認められた。A刑務所入所時の同年12月の健診時の写真でも同様の所見であったが、この時も異常なしの判定であった。平成23年1月下旬より咳嗽、喀痰が出現。3月末には発熱し、労作時の息切れ、呼吸困難も自覚するようになり、4月中旬に刑務所医務課の医師の診察を受け、急性上気道炎の診断で治療されたが改善なく、当科外来を受診。胸部X線写真では空洞形成を伴う浸潤影が広汎に拡がり、喀痰検査でGaffky 10号の抗酸菌が検出された。肺結核を強く疑い、緊急でPCR検査を施行し、結核菌であることを確認。胸部X線写真所見学会分類がbⅡ3の肺結核の高度進展例と診断し、直ちに入院治療を開始した。コントロール不良の糖尿病の合併を認め、被収容者に多いHCV抗体陽性者でもあったが、肝機能に特に問題はなく、薬剤感受性試験で耐性を認めず、経過中、薬剤性肝障害の発生をみることなく、12カ月間のisoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB) 3剤併用による化学療法で治癒に導くことができた。

接触者健診とQFT

初発患者発生後、速やかに管轄保健所の保健師が刑務所医務課職員より詳細な聴き取り調査を行い、結核診査会でも検討し、接触者健診対象者を選定。初発患者との接触者である職員68名と被収容者76名の合計144名中、既に出所していた居住地不明者、居住地管轄の保健所に依頼しても検査ができなかった出所者等を除く120名を対象に健診を施行。接触の程度の濃厚さの順に第1同心円、第2同心円、非濃厚接触者の3群に分類して結果について検討した。なお、第1同心円は居室が同じであったり、日中の作業を同一工場内の近接した場所で行っていた被収容者と、頻回の接触または対面での会話等の接触があった職員、第2同心円は同一工場内の比較的離れた場所で作業をしていた被収容者と、対面ではない複数回の接触があった職員、その他の接触者を非濃厚接触者とした。接触区分別のQFT陽性率は、接触の程度が濃厚な群ほど高く、職員と被収容者間の比較ではすべての群で被収容者の陽性率が高率であった。接触区分別の発病率も接触の程度が濃厚な群ほど高く、非濃厚接触者からの発病者はなく、また、職員の発病者は第2同心円、第1同心円にも認められなかった。接触区分別のQFT陽性者からの発病率をみると、第1同心円では被収容者の3人に1人が、第2同心円では5人に1人が発病したと考えられた (Fig.)。接触者健診の年代別のQFT検査結果と発病者の検討では、すべての年代でQFT陽性率が職員に比べ被収容者で高率で、被収容者では高齢になるほど陽性率が高くなった。前述したごとく発病者は被収容者のみで、推定既感染率の低い30代、40代に集中し、30代ではQFT陽性の被収容者の2人に1人、40代では4人に1人が発病したものと考えられた (Table 1)。

結核菌遺伝子解析

本事例で発見された発病者11名中、菌が検出されなかった2名を除く9名から検出された菌株のJATA12を用いたVNTRプロファイルの検討では8株が初発患者との

一致を見た。なお、プロフィールが異なった1例は平成22年7月の入所時には健診を受けておらず、接触者健診時の胸部X線写真で異常所見が認められ、発見の契機となったが、A刑務所転入前のB刑務所での健診時より陰影の存在を指摘されていたことが判明。しかし、呼吸器症状が全く認められなかったこともあり、陈旧性病変として処理されていた (Table 2)。RFLP法による検討でもVNTR法による解析結果と同様の結果が得られた。最終的には遺伝子解析の一致は確認できなかった2例を含む今回の集団感染によると考えられる発病者は11名とな

った。これは初発患者発生約1年後に結核性胸膜炎を発症した患者の胸水培養で検出された結核菌の遺伝子解析で、初発患者との一致が確認されたからである。この症例は、当初、初発患者との接触は全くなしと判断され、接触者健診の対象外にされていたが、初発患者と同一菌株であることが判明後、再度詳細に検討したところ、想定外の感染経路が判明した。また、今回の集団感染の原因となった菌の遺伝系統別分類では、他の系統と比べ感染伝播力が強く、発病を引き起こしやすい北京型株であることが確認されたが、よりその性格が顕著で、換言す

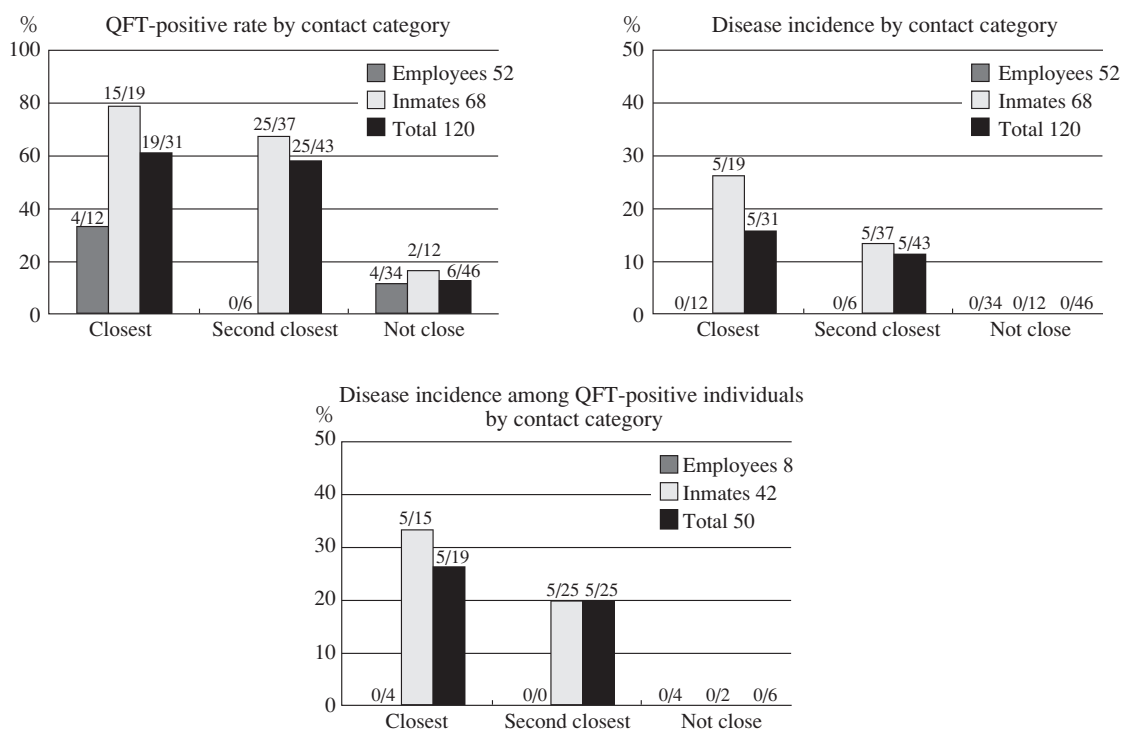


Fig. Screening results based on contact categories

Table 1 QFT results and disease incidence by age group

		20's	30's	40's	50's	60's	Total
Employees	Number tested	8	12	17	13	2	52
	Number positive	0	0	6	1	1	8
	Positive rate	0.0%	0.0%	35.3%	7.7%	50.0%	15.4%
Inmates	Number tested	6	23	23	10	6	68
	Number positive	1	12	16	7	6	42
	Positive rate	16.7%	52.2%	69.6%	70.0%	100%	61.8%
	Number with active disease	0	6	4	0	0	10
	Disease incidence	0.0%	26.1%	17.4%	0.0%	0.0%	14.7%
Total	Number tested	14	35	40	23	8	120
	Number positive	1	12	22	8	7	50
	Positive rate	7.1%	34.3%	55.0%	34.8%	87.5%	41.7%
	Number with active disease	0	6	4	0	0	10
	Disease incidence	0.0%	17.1%	10.0%	0.0%	0.0%	8.3%
	Disease incidence among those testing positive	0.0%	50.0%	18.2%	0.0%	0.0%	20.0%
	2010 Estimated existing infection rate	2.0%	3.8%	5.7%	13.0%	29.8%	

Table 2 Variable number tandem repeat (VTNR) profiles of individuals who developed tuberculosis (0 employees/10 inmates)

	Age	Sex	VTNR profile
Index case	62	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
1**	48	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
2**	48	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
3*	49	Male	Unknown due to negative culture
4**	46	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
5**	37	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
6*	31	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
7*	34	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
8*	38	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
9**	39	Male	4-3-3-4-7-3-7-5-5-7-2-6
10*	33	Male	Unknown due to negative culture
11**	47	Male	6-3-3-3-6-3-7-4-5-6-7-6

**closest contact *second closest contact

れば、集団感染を引き起こしやすい新興型ではなく、わが国で最も広く蔓延している祖先型であった。

治療状況

平成25年2月28日の時点での接触者健診で発見された潜在性結核感染症と結核発病者の治療状況は潜在性結核感染症の治療対象者となった職員8名、被收容者35名の合計43名中、職員5名、被收容者26名の合計31名が治療に同意し、INHの内服を開始。27名の治療終了者中の22名の被收容者は14名が入所中に、8名が出所後に終了。治療継続中の患者は存在せず、肝障害発現による中止例、自己中断例は2名ずつで、いずれも被收容者であった。発病者10名は、6名が入所中に、3名が出所後に治療を終了。治療中の1名は、いったん出所した際に飲酒によると思われる肝障害が発現し、INH、RFPをやむをえず中止し、他剤に変更したため治療期間が長期化している例である。

本集団感染事例のまとめ

(1) 初発患者の発見の遅れが集団感染の最大の原因と推測したが、特殊な閉鎖空間での発生という環境因子も感染拡大に拍車をかけたものと考えた。

(2) 濃厚接触者群ほどQFT陽性率、発病率が高く、陰性者からの発病はなく、接触者健診におけるQFTの高い有用性が証明された。

(3) 結核菌遺伝子解析が集団感染事例の確定に必要なことは言うまでもないが、本事例では想定外の感染経路の発見にもつながり、その重要性が再認識された。

刑務所という特殊な環境下で発生した 集団感染への対応の問題点

本事例は刑務所内という特殊な環境下で、被收容者と

いう特殊な集団を中心に発生した集団感染であり、その対応にあたって浮かび上がった様々な問題点を挙げてみる。①被收容者は入所前の健康診断や医療機関受診の機会の乏しさ、食事を含む不規則な日常生活、生活環境の衛生面での問題等に起因する結核ハイリスク集団であること¹⁾²⁾。②胸部X線写真検査を含む入所時・定期健診が確実に実施されているか否かと、不十分さが指摘されている健診結果への対応³⁾、胸部X線写真に関しては、撮影機器の性能・点検・整備、専門性が問われる読影者等の精度管理の問題。③被收容者は詐病の訴えが少なくない反面、逆に症状があっても自分にとって不利益になると判断した時には訴えない場合があること。④刑務所は限られた閉鎖空間であり、日常における集団生活の時間が長く、さらに本事例では感染の現場となった居室や工場の換気が冬季のため行われていなかったという環境因子。⑤個人情報保護、人権擁護の問題に関連する、刑務所・保健所・医療機関の情報共有を妨げる障壁。⑥被收容者の特性からみた、出所後の管理の難しさ⁴⁾。以上のような問題点の存在を実感させられた。

これらの解消のための方策として、患者の早期発見のためには、①QFT検査を加える等の入所時健診の内容と必ずしも充実しているとは言えない刑務所の医療体制の見直し、②職員・被收容者に対する「結核」という疾患に関する啓発が、また患者発生時における迅速かつ適切な対応のためには、③刑務所・保健所・医療機関の3者間の緊密な連携協力によるリアルタイムの正確な情報の共有が重要と考えた。本事例は集団感染に発展してしまったものの、その事後措置は刑務所側の理解を得て、現時点では概ね円滑かつ適切に施行されていると考えている。しかし、危惧していた出所後の被收容者の受診率低下の傾向が認められ始めており、今後課題を残した。

文 献

- 1) 日本結核病学会予防委員会報告：新時代の結核研究と対策について—1999. 結核. 1999; 74: 623-652.
- 2) Macneil JR, Lobato MN, Moore M: An unanswered health disparity: Tuberculosis among correctional inmates, 1993 through 2003. American Journal of Public Health. 2005; 95: 1800-1805.
- 3) Lambert LA, Espizona L, Haddad MB, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a Tennessee prison, 2002-2004. Journal of Correctional Health Care. 2008; 14: 39-47.
- 4) 阿彦忠之：施設における結核集団感染—保健所の対応と役割. 保健婦の結核展望. 1999; 37: 20-23.

4. 大規模集団感染の環境要因, 潜在性結核感染症治療, 分子疫学調査について

高知市保健所 豊田 誠
結核予防会結核研究所 加藤 誠也

はじめに

高知市保健所では、2つの大規模な結核集団感染を経験している。一つは中学校で発生した集団感染事例¹⁾であり、この事例に関して、①大規模な集団感染となった環境要因²⁾、②潜在性結核感染症治療による発病予防効果と発病時期の遅延³⁾、③遺伝子タイピングの有用性、の3点について報告する。もう一つは、若年者を中心に複数の経路で拡大した結核集団感染⁴⁾であり、この事例に関しては、分子疫学調査の有用性について報告する。

中学校集団感染事例

1999年1月に、中学校3年の生徒が有症状期間6カ月、肺結核、bII2、ガフキー6号で発見された。薬剤感受性試験の結果は、イソニアジド (INH) を含む全剤に感受性ありだった。接触者718人に接触者健診を行い、初発患者登録2カ月後に実施したツベルクリン反応検査 (ツ反) で感染が疑われた155人に潜在性結核感染症 (LTBI) 治療を指示した。初発患者登録から2年後までに接触者から31人の結核患者を発見した。それ以降も接触者から患者が散発し、112カ月後に38人目の患者が発見された (Fig.)。

(1) 大規模な集団感染となった環境要因

中学校での感染、発病状況を接触状況別に検討すると、同クラス生徒では対象者30人中10人が発病 (うち3人はLTBI治療中・後の発病) し、20人にLTBI治療が指示された。また、教室を初発患者と直接には共有していない接触者からも14人の発病がみられた。このように直接接触した群へ高率に感染、発病が起り、間接的に接触した群へも感染、発病が拡大した環境要因を検討するために、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時期に校舎で環境実験を行い、教室の換気状況を測定した。冬季の授業中を想定して、教室のアルミサッシの窓や出入り口をしめきった状態では、教室の換気回数は1.6~1.8回/hrと少なく、長時間感染性飛沫核が浮遊する環境が生じていた。休み時間を想定して出入り口を全開にすると、教室と廊下のガス濃度は急速に攪拌されており、教室から廊下へ感染性飛沫核が拡散したと考えられた。初発患者の教室は3年校舎の入り口に位置し、3年校舎に出入りする生徒や教諭の動線と交わっていた。また、時間割によって、初発患者は3年校舎の他の教室や、共用教室も使っていた。以上のような建築物の環境要因、初発患者および接触者の動線、時間割の影響が重なり、大規模な結核集団感染

Duration+ (months)	-6	-4	-2	0	2	4	6	12	18	37	39	51	74	90	101	112
Source case Symptom Consultation	Fever △	Chest pain △	Cough onset △ △	Hemoptysis ◎												
Contact examination				Chest X-ray	TST		Chest X-ray	Chest X-ray	Chest X-ray							
Exposure group*																
Group 1					○○		○									
Group 2				○	○○ ○○ ○○		○	○							◎	
Group 3				○	○○ ○	◎	○ ○	○ ○	○	○						◎
Group 4						◎	○ ○	○ ○	○	○	◎			◎		
Group 5					○	◎		○				◎	◎	○		

Duration+: Time from detecting the source case to detecting the case.
△Visiting clinic ○Detection by contact examination or employee screening ◎Detection by visiting doctors
TST, Tuberculin skin test

*Definition of exposure groups: Group 1, household; Group 2, homeroom classmates; Group 3, classmates, club teammates, private schoolmates, or teaching staff who taught source case; Group 4, other 3rd grade students, or teaching staff who didn't teach source case; Group 5, first and second grade students, or contacts outside junior high school.

Fig. Source case history and detection of outbreak-related cases

に発展したと考えられた。

(2) LTBI治療による発病予防効果と発病時期の遅延について

中学校集団感染事例ではLTBIへの治療が大きな役割を果たしたが、LTBI治療者からの結核発病は初発患者登録後3年以降に多かった。そこで、LTBI治療による発病予防効果について検討するとともに、LTBI治療により発病時期が遅延する可能性についても検討した。対象者は、Fig.のGroup 2~4の生徒・教諭の中で、初発患者登録から2カ月後に実施したツ反発赤径が30 mm以上、かつその時点で非発病者であった129人である。対象者の中から、2カ月後以降10年間に結核を発病した11人について、LTBI治療の有無別に発病率を比較するとともに、LTBI治療の有無別に発病までの期間を比較した。

対象者のLTBI治療状況は、LTBI治療ありが105人、LTBI治療なしは24人であった。LTBI治療なしの背景としては、年齢が30歳以上のためが14人と最も多かった。LTBI治療あり105人からの発病者は5人(4.8%)であるのに対し、LTBI治療なし24人からの発病者は6人(25.0%)と有意に高く($p < 0.01$ Fisher's exact test)、LTBI治療の発病予防効果は81.0%と推定された。多重ロジスティックモデルを用いて検討した結果でも、LTBI治療ありに比べ治療なしの発病Odds比は12.2と有意に高かった。一方、発病者の発見までの期間は、LTBI治療なし6人の平均が8.2カ月であったのに対し、LTBI治療あり5人の平均は53.0カ月であった($p = 0.079$ Mann-Whitney U test)。LTBI治療後に発病する場合は、発病時期が遅延する傾向が認められた。

(3) 遺伝子タイピングの有用性

発病者38人の中で、結核菌株の得られた12人についてのRFLPパターンは、すべて初発患者と一致した。この中から、結核発病に関して貴重な知見が得られた3症例を報告する。

1例目は、LTBI治療中に発病し、INH耐性を獲得した症例である³⁾。症例1は同クラス生徒で、ツ反発赤44 mmのためLTBI治療を開始した。以後服薬規則的で、症状もなく経過していたが、6カ月後の接触者健診で要精査となり、精査の結果、肺結核、rII1、ガフキー7号、INH 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性と判明した。RFLPは初発患者と一致し、LTBI治療によるINH耐性獲得症例と考えられた。

2例目は、90カ月後に発見され新たな集団感染の感染源となった症例である。症例2は初発患者と直接接合はない同学年生徒で、ツ反発赤26 mmのためLTBI治療はせずに経過観察となり、その後県外へ転出した。2006年6月より咳が出現し、8月下旬に受診し、肺結核、rII2、ガフキー9号として発見された。RFLPは初発患者と一致し、90カ月後の発見であると確認された。症例2を初

発患者とする接触者健診を管轄保健所が実施した結果、症例2は新たな集団感染の感染源となっていることが判明した。

3例目は、定期的にLTBI治療を終了し、112カ月後に発見された症例である。症例3は初発患者と合同授業を受けた生徒で、ツ反発赤49 mmのためLTBI治療を指示され、定期的に服薬し、治療を終了した。2008年5月より咳出現し、6月に肺結核、rIII1、ガフキー5号で発見された³⁾。薬剤感受性試験の結果は、INHを含む全剤に感受性ありだった。RFLPは初発患者と一致し、112カ月後の発見であると確認された。

若年者を中心に複数の経路で拡大した結核集団感染

2006年5月に初発患者である26歳の男性(弟)が有症状期間7カ月、肺結核、rII2、ガフキー5号として発見された。感染源探求の調査で、初発患者の兄である32歳の男性が有症状期間18カ月、肺結核、bI3、ガフキー6号として発見され、感染源患者であると考えられた。兄弟それぞれに接触者健診を実施し、弟の接触者健診対象者から5人、兄の接触者健診対象者から5人の結核患者を発見した。初発患者登録から18~19カ月後に、接触者健診対象となっていなかったが、弟と軽微な接触があった者から3人の結核患者が発見され、RFLP検査の結果同一パターンであると確認された。22~34カ月後に、これら3人のいずれかから二次感染し、発病した可能性がある4人の結核患者が発見された。同じく25カ月後に、接触者健診対象となっていなかったが、兄と軽微な接触のあった2人の結核患者が発見され、RFLPパターンが一致した。一連の感染の連鎖に含まれる結核患者は21人で、うち菌株の得られた15人のRFLPパターンはすべて一致した。

この集団感染事例では、結核患者の行動状況やその接触者の範囲などの疫学調査の情報に、結核菌遺伝子タイピングの情報を組み合わせることにより、通常の接触者健診だけでは把握されなかった結核感染伝播の実態を把握することができた。感染経路は家族以外に、遊技場、建築現場、大学、バンド仲間など特定の場所や活動による共通点が見られた。結核分子疫学調査は、結核集団感染に関連する特定の場所の把握に役立つと考えられた。

文 献

- 1) 豊田 誠, 森岡茂治: 高知市中学校における結核集団感染—感染要因と化学予防の効果に関する検討. 結核. 2001; 76: 625-634.
- 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.

- 3) 豊田 誠：潜在性結核感染症治療による発病予防効果と発病時期の遅延について. 結核. 2013 ; 88 : 667-670.
- 4) 豊田 誠：若年者を中心に複数の経路で拡大した結核集団感染. 結核. 2012 ; 87 : 757-763.
- 5) 豊田 誠, 森岡茂治：化学予防中にINH耐性で発病した結核患者. 結核. 2001 ; 76 : 663-666.

—————The 88th Annual Meeting Mini-Symposium—————

LESSONS LEARNED FROM TUBERCULOSIS OUTBREAK CASES

Chairpersons: ¹Seiya KATO and ²Katsuhiko KUWABARA

Abstract Most TB outbreaks were caused by exposure of many people to tuberculosis bacilli due to delayed detection of initial cases who had long-lasting severe coughs and excretion of massive tuberculosis bacilli. They were also affected by several other factors, such as socio-environmental factors of the initial case; time and place of infection; and host factors of the infected persons such as immune status, infectivity, and/or pathogenicity of the bacilli.

In this symposium, we learned the seriousness of infection and disease among immune-suppressed groups, special environmental factors with regard to the spread of infection, disease after treatment of latent tuberculosis infection, diagnostic specification of IGRA, and bacteriological features including genotyping of the bacilli.

We reaffirmed that countermeasures for the case are important, but outbreaks can provide excellent opportunities to learn important information about infection, disease progression, etc.

1. Tuberculosis outbreak in a cancer ward : Katsuhiko KUWABARA (Division of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Nishi-Niigata Chuo National Hospital)

There was an outbreak of tuberculosis in a cancer ward of a highly specialized medical center. Outbreak cases included eight hospitalized patients and two medical staff members over a 1.5-year observation period after initial contact. Three immune-compromised patients including the index patient died of cancer and tuberculosis. Community hospitals and highly specialized medical centers, such as cancer centers, should carefully prepare a proper system to prevent nosocomial transmission of tuberculosis.

2. Sixty-one cases of TB exposures in hospital settings and contact investigations of the hospital staff, with special reference to the application of QFT: Hiroko Yoshikawa NIGORIKAWA (The Division of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, Toshima Hospital ; present : Division of Infectious Diseases, Tokyo Teishin Hospital), Toru MORI (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The index case was a patient who was admitted to a general hospital where she was treated with pulsed corticosteroid therapy and then put on a respirator. Soon after, she developed

tuberculosis (TB) and died. Immediately after her death, the healthcare workers who had close contact with the index case were given the QuantiFERON®TB Gold (QFT) test, which indicated that all staff except one were negative. However, a QFT test administered eight weeks later had a positive rate of 18.6%. Subsequently, a total of five workers, including a doctor, nurses, and radiology technicians, developed TB. The bacterial isolates from five of them exhibited an RFLP pattern identical to that of the index case. These secondary cases of TB included a case who had contact of less than 5 minutes, a case whose QFT was negative (“doubtful” in the Japanese criterion of the QFT), and a case who was QFT-positive but declined to be treated for latent TB infection (LTBI). No other workers nor hospitalized patients developed TB.

The healthcare worker contacts were further examined with the QFT 6, 9 and 12 months after the contact. The QFT results revealed four additional positive reactors and four “doubtful” reactors who were indicated for LTBI treatment. Among them were seven subjects who turned positive six months after the contact. TB prevention in hospital settings and contact investigations were discussed with the hospital staff, with special reference to the application of QFT.

3. Summary and issues of concern relating to a tuberculosis outbreak in a prison: Mitsunobu HOMMA, Takefumi ITOH (Department of Respiratory Medicine, Akita City Hospital)

We report a tuberculosis outbreak that occurred in a prison in the spring of 2011, resulting in 11 cases of active disease and 40 cases of infection. The primary cause of the outbreak is thought to be the delay in identifying the index case, where the screening result interpretation might have contributed to the delay. However, we also speculate that environmental factors, such as occurrence in the closed space of a prison, inmates spending long periods living together, inmates staying in their rooms due to the cold winter, and poor ventilation in the prison factory, all contributed to accelerating the spread of the infection. Both the QuantiFERON®TB-2G (QFT)-positive rate and disease incidence were higher among the close contact group, and there were no cases of tuberculosis among QFT-negative individuals, proving the utility of QFT screening in contact surveys. Genetic testing for *Mycobacterium tuberculosis* is a useful method for studying outbreak cases. In the present case, it led to the discovery of an unexpected route of infection,

reaffirming its importance. This outbreak occurred among a particular population with whom it was difficult to deal and it occurred under unique circumstances. In fact, there were various obstacles to overcome, the most important of which was to ensure the three organizations involved (prisons, health centers, and hospitals) worked together closely, sharing accurate, real-time information.

4. Environmental factors, treatment for latent tuberculosis infection and molecular epidemiology relating to an outbreak of tuberculosis: Makoto TOYOTA (Kochi City Public Health Center), Seiya KATO (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The ventilation rate within the room of a junior high school was analyzed using sulfur hexafluoride (SF₆) as the tracer gas. Low ventilation of the room contributed to the massive outbreak. The risk of active tuberculosis was reduced by 81.0% with treatment for latent tuberculosis infection, compared with that without treatment. Delayed reactivation of tuberculosis

was observed among patients treated with isoniazid for latent tuberculosis infection. Molecular epidemiology can provide insights into the process of tuberculosis transmission, which may otherwise go unrecognized by conventional contact investigations. Additionally, it can play an important role in identifying places of tuberculosis outbreaks and routes of transmission in a contact investigation.

Key words: Tuberculosis, Outbreak, Hospital, Prison, School

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²Division of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Nishi-Niigata Chuo National Hospital

Correspondence to: Seiya Kato, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.

(E-mail: kato@jata.or.jp)