

山形県における高齢者の内因性再燃結核症例の季節性

瀬戸 順次 阿彦 忠之

要旨：〔目的〕国内で多数を占める高齢の内因性再燃結核患者について、発病者が増加する時期や結核診断上注意を要する時期を明らかにすること。〔方法〕2009～2015年の山形県における60歳以上の結核患者のうち、結核菌分子疫学により最近の外来性感染による発病の可能性が低いと判断された296人を内因性再燃高齢結核症例として選定。これを発見方法別に有症状医療機関受診157人、救急30人、定期通院26人、健康診断22人、高齢者施設での結核非特異的体調悪化14人、およびその他47人に分類し、それぞれの季節性を検討した。〔結果〕有症状医療機関受診では、発病者は冬（12～2月）が夏（6～8月）よりも、初診患者は春（3～5月）が秋（9～11月）よりも有意に多かった。定期通院発見例の診断月は、4～6月が1～3月よりも有意に多かった。〔考察〕山形県の内因性再燃高齢結核症例の発見方法の一部で、患者発生に季節性があることが示唆された。わが国で結核の早期発見を促す啓発活動を推進する際には、有症状医療機関受診における冬から春の時期のように、発病者や初診患者が多いと想定される時期に重点的に展開するのが効果的と考えられた。

キーワード：感染拡大防止、結核菌、実地疫学調査、早期発見、反復配列多型分析、有症状医療機関受診

はじめに

わが国の新登録結核罹患率は漸減傾向にあり、2016年には人口10万人対13.9にまで低下したが、先進諸外国と比較すると依然高い率となっている¹⁾。2016年11月改正の結核に関する特定感染症予防指針において、2020年までに日本の結核罹患率を低蔓延の水準（人口10万人対10以下）にまで引き下げるという目標が掲げられた²⁾。わが国の結核の特徴として、高齢者が多いことが挙げられる。具体的には、2016年の新登録結核患者のうち60歳以上の高齢者が71.6%を占めている¹⁾。高齢者の結核は、内因性再燃が多いことが示唆されている一方で³⁾、高齢者由来の最近の結核感染伝播が珍しくないことが示されている^{3)~8)}。したがって、日本の結核罹患率減少を目指していくうえで、高齢者の結核対策を強化していくことはきわめて重要である⁹⁾。

結核には季節性が存在することが国内外で示されている^{10)~16)}。このうち、国内においては、結核患者の登録時

期に関する研究により、罹患率の変動に1年ごとの周期性が認められること、および夏季あるいは秋季に登録される患者が多いことが示されている^{10)~13)}。しかし、これら研究はサーベイランスデータを用いているため、各結核患者の発病に至る経緯、すなわち、内因性再燃による発病か、最近の感染伝播（外来性感染）による発病かを区別した分析とはなっていない。最近の外来性感染による結核発病は、冬季の家屋内での人の密集による感染機会の増加による発病時期の偏りが指摘されているほか¹⁴⁾、集団感染事例も特定の時期における患者の局在を生じさせる。したがって、内因性再燃結核症例に絞った分析をすることで、結核患者発生の季節動向がより明らかになると考えられる。

結核の感染伝播を科学的に捉えていくための手法として、結核菌反復配列多型（VNTR）分析が実施されている³⁾¹⁷⁾。VNTR分析は、結核菌ゲノム中の複数のVNTR領域を数値化し、そのパターンを株間で比較することにより菌株の異同を判定する手法である。わが国における結

核対策の中では、数値パターン一致の株を見出し、由来する患者間の疫学的関連性の有無を追究する取り組みが実施されている^{3) 18) 19)}。一方で、地域において網羅的なVNTR分析が実施された場合、他の菌株と数値パターンが一致しなかった根拠をもって、散発事例を捉えることが可能となる¹⁹⁾。

本研究では、国内で多数を占める高齢の内因性再燃結核患者について、発病者が増加する時期や結核診断上注意を要する時期を明らかにすることを目的として、山形県において実地疫学調査結果とVNTR分析結果を組み合わせることで選択した患者の発生の季節性を発見方法別に分析した。

対象と方法

〔内因性再燃高齢結核症例の選定〕

本研究では、「県全域の菌陽性結核患者に対して網羅的に実施したVNTR分析により、最近の外来性感染による発病の可能性が低いと判断された60歳以上の結核患者」を便宜的に「内因性再燃高齢結核症例」と定義し、以下の手順で当該症例を選定した。

(1) 著者らの既報³⁾の研究において、2009年1月～2015年12月(7年間)に山形県内で登録された菌陽性結核患者で、喀痰等から分離された結核菌の24領域VNTR分析(24-Beijingセット²⁰⁾)を実施できた494人(肺結核469人、および肺外結核25人)について、次項で示す実地疫学調査情報と連結した分析の対象候補とした。菌陽性肺結核の菌株収率率は91.4%(469/513症例)であり、VNTR分析はほぼ網羅的に実施されていた³⁾。

(2) 山形県では2003年から各保健所の協力を得て、結核発病の背景因子や結核診断の経緯などの特徴を明らかにするために、感染性結核患者(菌陽性肺結核患者および肺外結核患者の一部)の登録票情報が一元的に収集され、多角的な分析が行われている。本研究では、実地疫学調査情報として2009～2015年の登録票情報を活用することとし、上記494人のうち471人については、登録票情報とVNTR分析結果との連結分析が可能であった。

(3) 連結分析が可能な471人のうち、60歳以上の結核患者は369人であった。このうち、患者の喀痰等から分離された菌株のVNTRパターンが他患者から分離された菌株のパターンと一致した(すなわち最近の外来性感染による発病が示唆された)73人を除いた296人を「内因性再燃高齢結核症例」として選定した。296人の内訳は、肺結核290人および肺外結核6人(粟粒結核5人および結核性胸膜炎1人)であり、年齢別では60歳代25人、70歳代63人、80歳代152人、および90歳以上56人であった。

〔発見方法別の分類〕

患者の発見方法(発見の契機)を実地疫学調査結果に

基づき分類した。内因性再燃高齢結核症例296人のうち157人は、呼吸器症状等の自覚症状を訴えて自ら医療機関を受診したことを契機に結核と診断されていた(以下、「有症状医療機関受診」という)。この157人の症状の内訳は、呼吸器症状〔咳、痰、血痰、および咯血のうち1つ以上〕のみ39人(24.8%)、呼吸器症状+その他症状〔喘鳴、胸痛、背部痛、息切れ、発熱、寝汗(発汗)、倦怠感、体重減少、および腰痛のうち1つ以上〕83人(52.9%)、およびその他症状のみ35人(22.3%)であった。腰痛に関しては、本研究では粟粒結核の症例および肺結核と脊椎カリエスの合併例を含んでいたことから、その他症状の中に含めた。なお、「呼吸器症状」および「その他の症状」の分類と症状の内訳については、厚生労働省「結核登録者情報調査」で使用している分類に準じた。

残る139人の発見方法は、他傷病による救急搬送または救急受診(以下、「救急」)30人、他疾患での定期的な通院時の胸部X線検査、CT検査、または喀痰検査実施(以下、「定期通院」)26人、各種の健康診断22人、高齢者施設入所中の結核非特異的な体調悪化(以下、「高齢者施設における体調悪化」)14人、および上記のいずれにも分類できなかった群(以下、「その他」)47人に分類された。

〔診断・初診・発病月の集計〕

内因性再燃高齢結核症例296人について、診断月を集計した。有症状医療機関受診157人については、初診月および発病月についても集計した。発病月については、患者や家族、介護担当者等からの聞き取り結果に基づく「症状出現時期」を発病時期とみなした場合、各症例の診断時の病状や結核の発病論から考えて発病から診断までの期間が短すぎる症例(例:喀痰塗抹検査結果が3+にもかわらず、発病から診断まで1カ月以内)が多かった。このように、症状出現時期を発病時期とみなすのは適切でない症例が多かったため、本研究では以下の2種類の分析方法により発病月を算出した。

(1) CDCの接触者健診ガイドライン²¹⁾で示された「感染性期間(infectious period)の始期」を発病時期とみなして発病月を算出した(以下、「CDC推定法」)。症状出現時期の記録があった144人については、症状出現月の3カ月前を発病月とした。有症状医療機関受診例であるが症状出現時期が不明だった13人(慢性閉塞性肺疾患や喘息の合併により呼吸器症状が持続し、症状出現時期が特定できなかった症例)については、初診月から3カ月前を発病月とした。

(2) 結核の接触者健康診断の手引き²²⁾の中で示されている「感染性期間の始期に関する基本的考え方」に基づき推定した発病月についても補足的に集計した(以下、

「国内推定法」)。症状出現日から診断日までの期間が3カ月(90日)以上の22人については、症状出現日を感染性期間の始期と推定した。症状出現日から診断日までの期間が3カ月未満であった122人、および症状出現時期が不明だった13人については、結核診断日から3カ月前を感染性期間の始期と推定した。以上により推定された感染性期間の始期を発病月として定義した。

〔統計解析等〕

発見方法別の患者の基本特性のうち、年齢に関してはSteel-Dwass法により群間を比較解析した。性別、喀痰塗抹検査結果については、Holmの方法により多重性を調整したFisherの直接確率法により群間比較を行った。発病、初診、および診断月の季節性を解析するために、「その他」を除く各発見方法を対象に、7年間における連続する3カ月の患者数の平均値(3カ月移動平均値)を求め、その最多の群と最少の群について、Wilcoxonの順位和検定を実施した¹¹⁾。全ての統計解析はR version 3.4.1を用い、P値0.05未満をもって有意差ありとした。なお、本研究は、山形県衛生研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号:YIPHEC 17-11)。

結 果

患者特性

山形県において2009~2015年に確認された内因性再燃高齢結核症例296人の患者特性をTable 1に示す。全体の47.0%(139/296人)が有症状医療機関受診以外、すなわち呼吸器症状等を受診動機としない方法で結核と診断されていた。救急および高齢者施設における体調悪化を契機として発見された患者では、他の発見方法による患者と比べて年齢が有意に高い結果となった。性別は、高齢者施設における体調悪化から発見に至った群の女性割

合が、有症状医療機関受診あるいは健康診断による発見群の女性割合よりも有意に高かった。喀痰塗抹検査陽性率は、統計的な有意差は確認されなかったものの、健康診断による発見例が最も低く、次いで定期通院、その他、救急、有症状医療機関受診、高齢者施設における体調悪化からの発見の順に陽性率が高かった。なお、救急による発見(30症例)の受診契機は多岐にわたったが、誤嚥、転倒・骨折、および意識レベルの低下がそれぞれ5例と最も多かった。

有症状医療機関受診患者の季節性

有症状医療機関受診を契機として発見された内因性再燃高齢結核症例157人の発病、初診、および診断の月別推移をFig.に示す。CDC推定法による発病月では、連続する3カ月の患者数が最多となった冬(12~2月、月あたり平均2.43人)と最少となった夏(6~8月、同1.38人)の比較により統計的な有意差が確認された(Table 2)。国内推定法においても冬に発病者が多い傾向を示し、8~10月よりも1~3月の発病者が有意に多い結果となった。なお、症状出現時期が確認できた144人における症状出現日から初診日(症状出現後最初に受診した医療機関の初診日)までの日数は、最小0日、最大535日、中央値9日、平均値22.1日であった。

初診月では、春季を頂点とする季節変動が観察された。患者数は、春(3~5月)が最多、秋(9~11月)が最少であり、2群の比較において、秋よりも春に初めて医療機関を受診した内因性再燃の高齢結核患者が有意に多い結果となった。なお、初診から結核の診断までに要した日数は、最小1日、最大183日、中央値17日、平均値29.5日であった。

診断月では、4~6月および9~11月を頂点とする二峰性の季節変動が観察された。しかし、患者数が最多

Table 1 Characteristics of tuberculosis patients with endogenous reactivation among elderly persons, Yamagata Prefecture, Japan, 2009–2015

Patient characteristic	Case finding, n (%)						Total (n=296)
	Outpatient visit with TB symptoms (n=157)	Emergency visit without TB symptoms (n=30)	Periodic outpatient with other diseases (n=26)	Medical checkup (n=22)	TB non-specific symptoms in nursing home (n=14)	Others (n=47)	
Age, mean ± SD	82.4 ± 7.3	86.1 ± 7.4 [†]	79.2 ± 7.5	77.4 ± 8.9	87.4 ± 8.8 [‡]	82.5 ± 8.8	82.4 ± 8.1
Sex							
Female	56 (35.7)	15 (50.0)	11 (42.3)	5 (22.7)	12 (85.7) [§]	20 (42.6)	119 (40.2)
Male	101 (64.3)	15 (50.0)	15 (57.7)	17 (77.3)	2 (14.3) [§]	27 (57.4)	177 (59.8)
Sputum smear test							
Negative	46 (29.3)	11 (36.7)	11 (42.3)	13 (59.1)	4 (28.6)	19 (40.4)	104 (35.1)
Positive	111 (70.7)	19 (63.3)	15 (57.7)	9 (40.9)	10 (71.4)	28 (59.6)	192 (64.9)

[†]Significantly higher than outpatient visit with TB symptoms (P=0.042), periodic outpatient with other diseases (P<0.01), and medical checkup (P<0.01) by Steel-Dwass' test.

[‡]Significantly higher than periodic outpatient with other diseases (P=0.040) and medical checkup (P=0.044) by Steel-Dwass' test.

[§]Proportion of female sex is significantly higher than that of outpatient visit with TB symptoms (P<0.01) and medical checkup (P<0.01) by Fisher's exact test adjusted with Holm method.

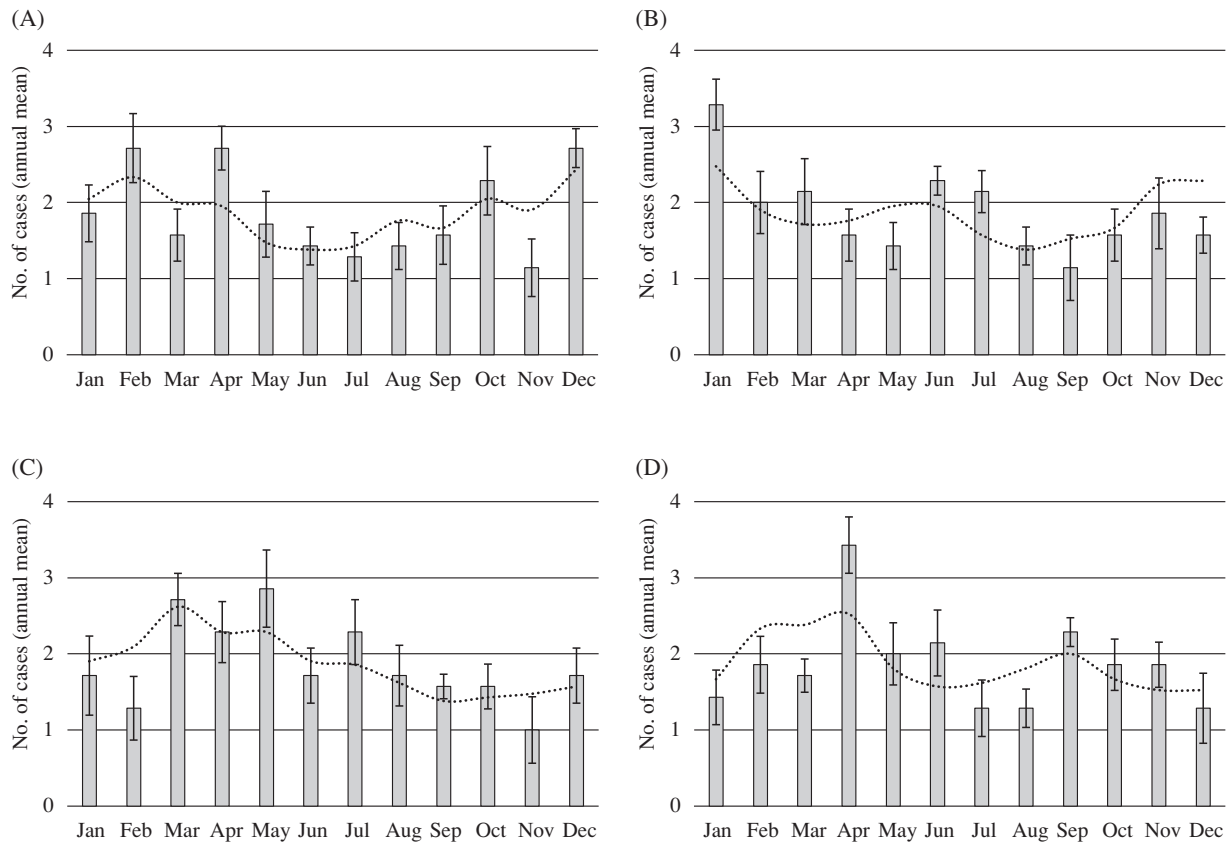


Fig. Monthly fluctuation of tuberculosis cases with endogenous reactivation among elderly persons found from outpatient with tuberculosis symptoms, Yamagata Prefecture, Japan, 2009–2015. (A) month of onset (CDC estimation method). (B) month of onset (Japanese estimation method). (C) month of first visit. (D) month of diagnosis. Bar plot indicates annual mean cases during the seven years. Error bar represents standard error. Dashed line indicates 3-month moving average.

Table 2 Highest or lowest monthly mean cases in 3 consecutive months diagnosed by outpatient visit with TB symptoms in endogenous reactivation among elderly persons, Yamagata Prefecture, Japan, 2009–2015

	Highest		Lowest		P value
	Months	Mean (SE) [†]	Months	Mean (SE) [†]	
Period of onset (CDC estimation method)	Dec–Feb	2.43 (0.21)	Jun–Aug	1.38 (0.16)	0.021
Period of onset (Japanese estimation method)	Jan–Mar	2.48 (0.23)	Aug–Oct	1.38 (0.19)	0.031
Period of first visit	Mar–May	2.62 (0.24)	Sep–Nov	1.38 (0.17)	0.017
Period of diagnosis	Apr–Jun	2.52 (0.24)	Nov–Jan	1.52 (0.21)	0.063
			Dec–Feb	1.52 (0.22)	0.056

SE; standard error

[†] Annual mean per month during the selection period.

(4～6月)と最少(11～1月あるいは12～2月)の群の比較では、有意差は確認されなかった。

有症状医療機関受診以外の発見方法における季節性

救急、定期通院、健康診断、高齢者施設における体調悪化、およびその他の方法により発見された内因性再燃高齢結核症例について、2009～2015年(7年間)における診断月別の累積数、および連続する3カ月の患者数が最多と最少の群を比較解析した結果をTable 3に示す。定期通院では、4～6月(月平均患者数0.52人)において1～3月(同0.10人)よりも、結核と診断された者が有意に多い結果となった。一方で、救急、健康診断、お

よび高齢者施設における体調悪化による発見では、統計上有意な季節変動は観察されなかった。

考 察

本研究は、結核患者の登録時期に季節性があるとする先行研究^{10)~13)}に追従し、内因性再燃高齢結核症例を対象に、その発生の季節性を分析した。高齢者結核の対策強化が叫ばれている昨今において⁹⁾、国内の主流と言える内因性再燃による高齢結核患者³⁾の季節動向を捉えることは、早期診断や感染拡大防止を考えるうえで注意を要する時期を提示しうる点において意義深い。本研究で

Table 3 Monthly cumulative numbers of tuberculosis diagnosis with endogenous reactivation among elderly persons during 2009–2015, and highest or lowest monthly mean cases in 3 consecutive months, Yamagata Prefecture, Japan

Case finding	n	Cumulative cases of tuberculosis diagnosis (7 years)												Highest, Mean (SE) [†]	Lowest, Mean (SE) [†]	P value
		Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec			
Emergency visit without TB symptoms	30	4	3	4	1	2	2		1	5	3	3	2	Sep–Nov 0.52 (0.23)	Jun–Aug 0.14 (0.21)	0.075
Periodic outpatient with other diseases	26	1	1		2	7	2	1	4	1	3	2	2	Apr–Jun 0.52 (0.20)	Jan–Mar 0.10 (0.21)	0.023
Medical checkup	22	1	3	3	1	1	2		2	1	2	3	3	Oct–Dec 0.38 (0.18)	May–Jul 0.14 (0.21)	0.159
TB non-specific symptoms in nursing home	14	1	1	1		2	2	2		1			4	May–Jul 0.29 (0.23)	Aug–Oct 0.05 (0.22)	0.157
Others	47	5	2	3	4	1	6	4	2	3	6	3	8	ND	ND	ND

ND; not done, SE; standard error

[†] Annual mean per month during the selection period.

は、山形県において有症状医療機関受診および定期通院を契機として発見された結核患者において、発生の時期的な偏りを見出した。

本研究においては、各結核患者の詳細な実地疫学調査結果に基づき発見方法を細分化したうえで、発見方法別に患者発生の季節性を分析した。これまでの国内における結核の季節性に関する報告では、結核サーベイランスデータを用いたスペクトル解析により患者発生月の季節変動に1年ごとの周期性があることが示されている¹⁰⁾¹²⁾。さらに、高齢者に絞った解析では、Koheiらが全国の70歳以上の結核患者で8~9月の登録がピークとなったこと¹⁰⁾、Nagayamaらが全国の50歳以上の患者で11~1月に比べて6~8月に登録される患者が有意に多かったこと¹¹⁾、および山元らが関東地区の70歳以上の患者で6~8月や9~11月の罹患率が12~2月に比べて高かったこと¹²⁾をそれぞれ示している。このように、国内において登録時期に関する研究は行われていたものの、発病時期に関する検討は進んでいなかった。そこで本研究では、有症状医療機関受診により結核と診断された患者については、発病月、初診月、および診断月の季節性を検討した。さらに、有症状医療機関受診以外の方法により結核と診断された患者については、救急による発見に代表されるような発見方法の一定の集積性が確認されたため、発見方法別に細分化したうえで診断月の季節性を検討した。本研究は、結核患者の詳細な疫学情報を収集・分析したうえで分類された発見方法ごとに季節性を解析した点において特徴的と言える。

山形県における内因性再燃高齢結核症例のうち、有症状医療機関受診により発見された者は、冬季に結核を発病し、春季に医療機関を受診、その後診断に至る者が多いと考えられた (Fig.)。冬季の結核の発病に関して、Wingfieldらは、冬季の日照時間減少に伴うビタミンD欠乏が免疫力の低下を招くことが冬季の発病と関連することを示している¹⁴⁾。また、冬季はインフルエンザ、RS

ウイルス感染症などの呼吸器感染症の流行時期であるとともに²³⁾、市中肺炎、慢性閉塞性肺疾患の好発 (悪化) の時期でもあることから²⁴⁾、これら疾患が呼吸器系を侵すことで結核の再燃が誘発される可能性も考えられる。初診が春に多かった点については、冬季における結核の再燃後、病態が悪化した者が春季に医療機関を受診したと想定される。

以上より、高齢の内因性再燃結核患者の早期発見を考えていくうえで、呼吸器症状などを呈して医療機関を受診する結核患者については、冬季における患者発生および春季における医療機関受診に注意を要するという結果を踏まえると、結核の早期発見や早期診断を促す啓発活動については、冬季から春季を重点期間として展開するのが効果的と考えられる。わが国における重点啓発活動としては、世界結核デー (3月24日)に関連した催しが3月を中心に実施されているが、その他の重点期間としては結核予防週間 (9月24~30日)が秋に設定されているだけである。全国的な重点啓発期間の追加は無理としても、たとえば山形県 (2016年の新登録結核患者全体に占める60歳以上の割合=82.5%)においては、本研究の成果を紹介しながら、冬季から春季にかけて結核予防キャンペーンを追加的に実施することを提案したい。著者らの既報³⁾において、山形県では最近の外来性感染の約80%が高齢結核患者を発端とするものであった点を踏まえると、予防キャンペーンを実施することが新たな結核感染伝播の抑止に繋がり、将来的な罹患率のさらなる減少をもたらすものと期待される。

救急、定期通院、健康診断、および高齢者施設における体調悪化を契機とした発見方法における季節性をそれぞれ分析した結果、定期通院でのみ1~3月に比べ4~6月に結核と診断された患者が有意に多い結果が得られた (Table 3)。これに関しては、冬季に結核を発病した者が、春~初夏の定期通院をきっかけに結核と診断されたことが理由であると考えられる。救急による発見に関

しては、従前から抱えていた持病が結核の内因性再燃を助長したのか、あるいは結核の再燃による体調悪化が転倒・骨折などの他の傷病の引き金となったのが定かではないため、季節性を論じるには難しさが残る。しかし、救急搬送された、あるいは救急を受診した高齢者の一部が結核を合併しており、季節を問わず発見されていた事実は揺るがない。救急医療の現場において、高齢者の受け入れ時に結核を意識した対応（例：胸部X線画像の入念な読影、結核が否定できない画像所見を認めた場合の喀痰抗酸菌検査の実施）が求められる。健康診断を契機とした発見は、健診実施時期が特定の季節に集中するなどの偏りがなかったために、季節変動がなかったと考えられる。高齢者施設における体調悪化による発見に関しても、有意な季節変動を認めなかったが、患者数を積み上げたさらなる検討が必要と考えられる。

高齢の内因性再燃結核患者を早期発見していくためには、各年齢群における結核罹患率の違いを把握しておくことも重要である。わが国において、2016年の高齢者の結核罹患率は60歳代が人口10万人対12.0、70歳代24.5、80歳代60.8、90歳以上96.3と、年齢が上がるほど高い値となっている¹⁾。この理由としては、第二次世界大戦前後の結核高蔓延期に結核に感染していた者が現代の高齢者となり、生理的老化、身体機能の低下、および免疫の低下により結核を発病しているためと考えられる^{3) 17) 25)}。60歳以上の高齢者における内因性再燃患者を対象とした本研究においても、実に全体の70.3%が80歳以上であった。2020年までに日本を結核低蔓延国にするという目標²⁾が掲げられている中で、絶対的な患者数が多い80歳以上の高齢者に含まれる内因性再燃の結核患者を早期発見していくことが、これまでわが国で報告されているような高齢者由来の結核感染伝播、特に集団感染事例^{3)~8)}の抑止につながり、将来的な罹患率の減少に貢献していくものと考えられる。

本研究の限界として2点が挙げられる。はじめに、本研究では山形県で7年間に経験した結核患者のうち、若年層および最近の外来性感染と考えられる患者を除外することで高齢の内因性再燃患者を選択し、さらに発見方法ごとに分類したため、各分析における対象者が少なくなった。これに関しては、山形県における対象者をさらに積み上げて解析していくことと並行して、他自治体における同様の解析の実施を期待したい。特に、2016年改正の特定感染症予防指針において、都道府県等が菌陽性結核患者由来の結核菌を全株収集するという目標が掲げられたことを踏まえると²⁾、今後、本研究において内因性再燃と最近の外来性感染を区別するために用いた結核菌VNTR分析の全国的な普及が見込まれる。結核感染伝播の実態把握という結核菌分子疫学の主目的に付随し

て、本研究と同様のアプローチにより分子疫学の結果を疫学研究のために用いていくことで、全国における内因性再燃結核症例の実態がさらに明らかになっていくと期待される。次に、本研究は山形県という一地域における高齢の内因性再燃結核患者の季節性を検討したものであり、全国的な傾向を示すものではない点が挙げられる。例えば気象要因を考えてみても、山形県は国内の寒冷地域であり、冬季の積雪が交通インフラの停滞や外出機会の減少を招くことで、春季の医療機関受診者の増加を招いた可能性も考えられる。本研究の結果が、国内に共通する現象であるかについて、他地域の解析データとの比較結果を基に検証される必要がある。

結論として、山形県の高齢の内因性再燃結核患者の季節性を発見方法別に解析した結果、有症状医療機関受診による発見では、冬季に発病し、春季に初診となる患者が多い可能性、および定期通院による発見では4~6月に診断に至る患者が多い可能性が示された。結核患者発生季節性を調べることは結核対策に重点を置くべき時期を把握することに繋がり、最終的には結核の早期発見、感染拡大防止に寄与すると考えられる。本研究を一つの契機として、高齢者の内因性再燃結核の発病論に関する研究が進むことを望みたい。

研究費補助：本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（課題管理番号：JP17fk0108114）の支援によって行われた。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成28年結核登録者情報調査年報集計結果について。 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000175603.pdf> (2017年10月25日閲覧)。
- 2) 厚生労働省：結核に関する特定感染症予防指針。 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/thuuchi.pdf> (2017年10月25日閲覧)。
- 3) Seto J, Wada T, Suzuki Y, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* transmission among elderly persons, Yamagata Prefecture, Japan, 2009–2015. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23: 448–55.
- 4) 岩本信一, 矢野修一, 西川恵美子, 他：高齢者での外来性再燃が確定できた老人福祉施設における結核集団感染事例の検討。 *結核.* 2016; 91: 451–455.
- 5) 柳原博樹：介護職の結核感染リスク—高齢者施設の結核集団感染事例の分析。 *結核.* 2014; 89: 631–636.
- 6) 桐生育実, 合地美奈, 石黒 卓, 他：社会福祉施設でおこった結核集団感染の1事例。 *結核.* 2014; 89: 405. (第

- 89回総会抄録)
- 7) 本間光信, 伊藤武史: 刑務所内で発生した結核集団感染の概要と問題点. 結核. 2013 ; 88 : 168. (第88回総会抄録)
 - 8) 西井研治, 玉置明彦, 柴山卓夫, 他: 精神病院における結核集団感染事例. 結核. 2012 ; 87 : 274. (第87回総会抄録)
 - 9) 外務省, 厚生労働省, 独立行政法人国際協力機構, 公益財団法人結核予防会, ストップ結核パートナーシップ日本. 改訂版ストップ結核アクションプラン (平成26年7月1日). http://www.stoptb.jp/dcms_media/other/stop.pdf (2017年10月25日閲覧).
 - 10) Kohei Y, Sumi A, Kobayashi N: Time-series analysis of monthly age-specific numbers of newly registered cases of active tuberculosis in Japan from 1998 to 2013. *Epidemiol Infect.* 2016 ; 144 : 2401-14.
 - 11) Nagayama N, Ohmori M: Seasonality in various forms of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 1117-22.
 - 12) 山元昭二, 清水 明, 内村和広, 他: 関東地区における高齢者の菌陽性肺結核罹患率の季節変動と気象要因との関係. *日生氣誌.* 2003 ; 40 : 83-92.
 - 13) 山根 章, 小林宏一, 井上恵理, 他: 日本における結核発生の季節変動について. 結核. 2013 ; 88 : 197. (第88回総会抄録)
 - 14) Wingfield T, Schumacher SG, Sandhu G, et al.: The seasonality of tuberculosis, sunlight, vitamin D, and household crowding. *J Infect Dis.* 2014 ; 210 : 774-83.
 - 15) Naranbat N, Nymadawa P, Schopfer K, et al.: Seasonality of tuberculosis in an Eastern-Asian country with an extreme continental climate. *Eur Respir J.* 2009 ; 34 : 921-5.
 - 16) Rios M, Garcia JM, Sanchez JA, et al.: A statistical analysis of the seasonality in pulmonary tuberculosis. *Eur J Epidemiol.* 2000 ; 16 : 483-8.
 - 17) Iwamoto T, Fujiyama R, Yoshida S, et al.: Population structure dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains during past decades in Japan. *J Clin Microbiol.* 2009 ; 47 : 3340-3.
 - 18) 瀬戸順次, 阿彦忠之, 和田崇之, 他: 結核低蔓延地域における網羅的な結核菌反復配列多型 (VNTR) 分析の有用性. 結核. 2013 ; 88 : 535-542.
 - 19) 結核予防会結核研究所: 結核分子疫学調査の手引き (第1版). 47-52. http://www.jata.or.jp/dl/pdf/law/2017/07_2.pdf (2017年10月25日閲覧).
 - 20) Iwamoto T, Grandjean L, Arikawa K, et al.: Genetic diversity and transmission characteristics of Beijing family strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru. *PLoS one.* 2012 ; 7 : e49651.
 - 21) Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recommendations and reports.* 2005 ; 54 : 1-47.
 - 22) 阿彦忠之: 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き (改訂第5版), 石川信克監修, 結核予防会, 東京, 2014, 11-12.
 - 23) Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, et al.: Seasonal patterns of respiratory syncytial virus, influenza A virus, human metapneumovirus, and parainfluenza virus type 3 infections on the basis of virus isolation data between 2004 and 2011 in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2013 ; 66 : 140-5.
 - 24) Williams NP, Coombs NA, Johnson MJ, et al.: Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 ; 12 : 313-22.
 - 25) 佐々木結花: 高齢者の結核～地域で支えるネットワークづくり～. 保健師・看護師の結核展望. 2015 ; 105 : 27-32.

Original Article

THE SEASONALITY OF TUBERCULOSIS CASES
WITH ENDOGENOUS REACTIVATION AMONG ELDERLY PERSONS,
YAMAGATA PREFECTURE, JAPAN

Junji SETO and Tadayuki AHIKO

Abstract [Purpose] To clarify the periods associated with an increase of persons with tuberculosis (TB) onset and the periods needing attention for early TB diagnosis, we investigated the seasonality of TB cases with endogenous reactivation among elderly persons which make up the majority of TB cases in Japan.

[Methods] Among TB patients over 60 years of age in Yamagata Prefecture, Japan, during 2009–2015, we selected 296 persons as TB cases with endogenous reactivation of elderly persons who were judged to have less possibility of recent transmission by using molecular epidemiology for *Mycobacterium tuberculosis*. The case findings of the 296 cases were classified into six groups: 157 cases of outpatient visit with TB symptoms, 30 cases of emergency visit without TB symptoms, 26 cases of periodic outpatient with other diseases, 22 cases of medical checkup, 14 cases of TB non-specific symptoms in nursing home, and 47 cases of a miscellaneous group. The seasonality of TB cases in each group was analyzed by comparing between the highest and the lowest number of cases in three consecutive months. The seasonality of onset, first visit, and diagnosis were investigated in the group of outpatient visit with TB symptoms. For the other five groups, only seasonality of diagnosis was investigated. Wilcoxon rank-sum test was used for the analyses. We considered $P < 0.05$ as statistically significant.

[Results] In the group of outpatient visit with TB symptoms, the number of the cases of TB onset in winter (December–February) was significantly ($P = 0.021$) greater than that of

in summer (June–August). Furthermore, the number of the cases of first visit in spring (March–May) was significantly ($P = 0.017$) greater than that of in autumn (September–November). In the group of periodic outpatient with other diseases, the number of the cases of TB diagnosis during April–June was significantly ($P = 0.023$) greater than that of during January–March.

[Discussion] Results suggest that the seasonality of TB cases exists in some case groupings among the cases of endogenous reactivation with elderly persons in Yamagata Prefecture, Japan. The seasons in which more cases of TB onset and first visit with TB symptoms appear (e.g., periods from winter to spring in outpatient visit with TB symptoms in this study) may be the optimal period for educational and awareness activities for driving early TB diagnosis in Japan.

Key words: Prevention of infection spread, *Mycobacterium tuberculosis*, Field epidemiology, Early detection, Variable-number tandem-repeat typing, Outpatient with tuberculosis symptoms

Yamagata Prefectural Institute of Public Health

Correspondence to: Junji Seto, Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, 1-6-6, Toka-machi, Yamagata-shi, Yamagata 990-0031 Japan.
(E-mail: setoj@pref.yamagata.jp)