

接触者健診における二次患者と考えられた患者と初発患者における年代別 VNTR の一致率

^{1,2}松本 健二 ¹山田小百合 ¹小向 潤 ¹津田 侑子
¹青木 理恵 ¹清水 直子 ¹芦達麻衣子 ¹竹川 美穂
¹倉田 哲也 ¹池田 優美

要旨：〔目的〕接触者健診における結核患者の VNTR を分析することにより、適切な接触者健診に資する。〔方法〕2007～2015年新登録結核患者で二次患者が発生したと考えられた事例のうち、初発患者と二次患者の両方の VNTR を実施した例を対象とした。調査項目は二次患者の年齢、発生時期、初発患者との VNTR 一致率、接触状況等とした。〔結果〕二次患者は57例で、初発患者と VNTR の一致が50例（87.7%）であった。年代別では、19歳以下の5例はすべて一致、20～60歳代は41例で、一致率は85.4%、70歳以上は11例で、一致率は90.9%であり、年代別一致率に有意差を認めなかった。VNTR の一致率は初発患者と同居の37例は91.9%、別居の20例は80.0%であり、初発患者から二次患者登録までの期間が3カ月未満の37例は86.5%、3カ月以上の20例は90%であった。〔考察〕二次患者の発生状況からは、接触者健診の対象の選択には年齢の上限を設けることなく、それぞれの事例における感染のリスクや発病のリスクの詳細な調査結果によるべきであり、実施時期は直後も必要な事例があると考えられた。

キーワード：結核、接触者健診、VNTR、初発患者、二次患者、高齢者

緒 言

接触者健診の手引き¹⁾では Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) の適用年齢の上限を設定せず、「ハイリスク接触者」や「濃厚接触者」などに対しては、IGRA による結核感染のスクリーニングを積極的に実施することが推奨されている。しかし、大阪市では、高齢者は若年者に比べ既感染率が高い²⁾こと、また、潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection, LTBI) 治療を実施する際も肝障害などの副作用の頻度が高い^{3,4)}ことより適用年齢の上限を設定し、高齢の接触者の感染診断は発病のリスクが高く、デメリットを上回る場合だけに限定して実施してきた^{5,6)}。

今回、高齢の接触者の感染診断や LTBI 治療を実施することが妥当であるかどうかを明らかにするため、接触者健診における二次患者と考えられた患者の発生状況

と、初発患者および二次患者と考えられた患者の遺伝子型別解析 (variable numbers of tandem repeats, VNTR) の一致率を、二次患者と考えられた患者の年代別に検討したので報告する。

対象と方法

2007～2015年新登録結核患者の接触者で二次患者が発生したと考えられた事例のうち、初発患者と二次患者と考えられた患者の両方の VNTR を実施した例を対象とした。二次患者と考えられた患者は初発患者の感染性期間における濃厚接触者であり、結核発症時、培養陽性例とした。VNTR は原則として菌株確保が可能であった全例に実施し、JATA12領域が一致したものを一致とした。

主な調査項目は以下である。

①初発患者：年齢、病型、喀痰検査、咳の有無

¹大阪市保健所、²大阪市西成区保健福祉センター

連絡先：松本健二、大阪市保健所、〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000

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

(Received 13 Feb. 2018/Accepted 5 Mar. 2018)

Table 1 Characteristics of the index cases with secondary cases (n=52)

	n	%
Cough		
No	5	9.6
Yes	47	90.4
Cavity		
Absent	21	40.4
Present	31	59.6
Degree of smear positivity		
±	3	5.8
1+	3	5.8
2+	19	36.5
3+	27	51.9
Age (years) Mean ± SD	51.2 ± 20.0	

Table 2 Age of the secondary cases and VNTR consistency rate with respect to age between secondary and index cases

Age (years)	The secondary cases			
	n	The same pattern as VNTR of the index cases		
	n	n	%	%
≤ 19	5	5	100.0	100.0
20-29	10	9	90.0	85.4
30-39	10	9	90.0	
40-49	5	4	80.0	
50-59	8	7	87.5	
60-69	8	6	75.0	90.9
70-79	7	6	85.7	
80-89	3	3	100.0	
90 ≥	1	1	100.0	
Total	57	50	87.7	

Table 3 Characteristics of the secondary cases and VNTR consistency rate between secondary and index cases

	The secondary cases		
	n	The same pattern as VNTR of the index cases	
	n	n	%
Exposed degree to index cases			
Household contacts	37	34	91.9
Casual contacts	20	16	80.0
Relationships with index cases			
Son or daughter	16	13	81.3
Spouse	15	14	93.3
Parent	12	10	83.3
Brother or sister	3	3	100.0
Boyfriend or girlfriend	2	2	100.0
Grandchild	2	2	100.0
Friend or acquaintance	7	6	85.7
Interval between registration of the index case and registration of the secondary case			
Less than 3 months	37	32	86.5
3 months or longer	20	18	90.0

②二次患者と考えられた患者：年齢、喀痰検査、初発患者との関係、同別居等の接触状況、初発患者登録から二次患者と考えられる患者登録までの期間

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

結 果

(1) 初発患者の背景：初発患者は52例で、このうち二次患者と考えられた患者が複数発生したものは4例であった。平均年齢は51.2 ± 20.0歳であった。結核診断時、咳を47例(90.4%)に認め、胸部画像所見で空洞有は31例(59.6%)、喀痰塗抹検査は全例陽性で、2+以上が46例(88.5%)を占めた(Table 1)。

(2) 二次患者と考えられた患者の年代とVNTRの一致率：二次患者と考えられた患者は57例で、初発患者とVNTRの一致が50例(87.7%)、不一致が7例(12.3%)であった。VNTR一致の平均年齢は47.1 ± 22.3歳、不一致は51.6 ± 18.8歳であり、有意差を認めなかった。また、年代別では、19歳以下の5例はすべて一致、20~60歳代は41例で、一致率は85.4%、70歳以上は11例で、一致率は90.9%であり、年代別一致率に有意差を認めなかった(Table 2)。

(3) 接触状況：接触状況では、初発患者と同居は37例でVNTRの一致率は91.9%、別居は20例で一致率は80.0%であった。初発患者との関係では子が最も多く16例でVNTR一致率は81.3%、次いで配偶者が15例で一致率は93.3%、その次は親が12例で一致率は83.3%、その他として兄弟姉妹、交際相手、孫、友人知人が合わせて14例で一致率は92.9%であった(Table 3)。

(4) 二次患者と考えられた患者の発見時期：初発患者登録から二次患者と考えられた患者登録までの期間が3カ月未満は37例で、VNTRの一致率は86.5%、3カ月以上は20例で一致率は90%であった(Table 3)。

考 察

LTBIと診断し、治療を実施する対象は最近感染を受けた発病リスクの高い接触者に対してであるが、接触者に新たな感染が起こったかどうかは、現在の感染診断の検査では明らかにできない。基礎値がある場合などを除き、最近の感染であるかどうかの正確な判断は困難であることが多い。特に、高齢者では推定の既感染率が高いことが報告されており²⁾、また、加藤ら⁷⁾は、一般人口のIGRAの年代別の陽性率は推定既感染率より低かったが、60歳代、70歳代で上昇していたと報告した。したがって、高齢者の既感染率が高いことは、接触者で発病した中で既感染者の再燃による患者が紛れ込む可能性が高

くになると考えられた。しかし、瀬戸ら⁸⁾は QuantiFERON® TB Gold In-Tube (QFT-3G) の年代別陽性率の分析から、年齢の高い接触者でも新たな感染が推定されると報告し、また、岩本ら⁹⁾は老人福祉施設における集団感染事例で VNTR と薬剤感受性検査の一致より高齢者の再感染事例を報告している。大阪市においても、初発患者との最終接触から6カ月以降の二次患者の発生では、主治医の判断や患者の拒否による IGRA の未実施や、IGRA 陽性にもかかわらず潜在性結核感染症の未治療や治療中断による発病も見られたが、最も多かったのが、年齢が高いため感染診断をせずに発病した例だったので、感染リスクや発病リスクなどに応じた年齢の設定が今後の課題と考えてきた¹⁰⁾。

ただし、適切な接触者健診の実施には感染経路の解明が重要である。すなわち、接触者が発病し、初発患者と二次患者と考えられる患者の遺伝子型別が一致した場合、二次患者と考えられる患者は初発患者から感染を受けて発病した可能性が高く、当該の初発患者の接触者健診の対象とするべき接触者である。逆に不一致の場合は、二次患者と考えられる患者の感染源は別にいると考えられる。

今回、初発患者の感染性期間における濃厚接触者からの発病事例では、初発患者との VNTR 一致率は87.7%であり、70歳以上でも90.9%と、年代による差を認めなかった。したがって、二次患者の発生状況からは、感染診断対象年齢の上限を設けることなく、感染のリスクや発病のリスクを評価することによって接触者健診の必要性や内容を検討するべきであると考えられた。

また、接触状況では、同居は別居より VNTR 一致率は高かったが有意差はなく、関係性を見ても、配偶者や子、親などで一致率に差を認めなかった。このことより、接触者健診の実施に当たっては、事例ごとに初発患者と接触者の接触状況を詳細に調査することにより、接触の濃厚度を評価する必要があると考えられた。

二次患者登録までの期間の分析では、初発患者登録から二次患者と考えられた患者登録までの期間が3カ月未満と3カ月以上で VNTR の一致率に有意差を認めなかった。接触者健診の手引き¹⁾によると、IGRA の基本的な実施時期は感染曝露の「2～3カ月後」となっているが、患者との接触期間が長い、または既に二次患者が発生している場合などは初発患者の診断直後でも IGRA を行うとなっている。今回、初発患者の登録から、二次患者と考えられる患者登録までの期間が短かった例であっても長かった例と比べて VNTR 一致率に有意差は認めなかったことから、同期間にも二次患者が発生していたことは明らかであった。したがって、初発患者発見早期の二次患者の発生を防止するためには時機を逸さぬ感染

診断と発病予防のための潜在性結核感染症の治療が必要な事例があり、接触者健診の実施時期は接触者健診の手引きにしたがって、事例ごとに適切に選択すべきであると考えられた。

接触者健診の目的の一つは、新たに感染した接触者を発見し、発病を防止することである。したがって、接触者健診が適切に実施されているかどうかは二次患者の発生状況を分析することが必要である。すなわち、遺伝子型が一致した二次患者が発生した場合、その二次患者は接触者健診で適切な感染診断と潜在性結核感染症治療が行われていれば発病を予防できた可能性があり、発病した原因を詳細に分析し、適切な対策を講じる必要があると考えられた。

謝 辞

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・結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究」(研究代表者 加藤誠也)の一環として行われました。加藤誠也先生のご指導に深謝いたします。また、本稿作成にあたり、貴重なご意見を頂戴しご協力いただきました大阪市保健所結核対策担当の職員の皆様に心より感謝いたします。

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) 石川信克監修, 阿彦忠之編:「感染症法に基づく結核接触者健康診断の手引きとその解説」平成26年度改訂版, 結核予防会, 東京, 2014, 8-17.
- 2) 大森正子: 結核既感染者の推計. 疫学情報センター: 結核登録者情報システム. 2009. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/info/other/> (2017年10月10日アクセス)
- 3) 中園智昭, 手塚直子, 田川斉之, 他: 潜在結核感染症治療中に発生した肝機能障害. 結核. 2011; 86: 51-55.
- 4) 笠井 幸, 松本健二, 小向 潤, 他: 潜在性結核感染症の治療成績とDOTSに関する検討. 結核. 2015; 90: 507-513.
- 5) 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.
- 6) 笠井 幸, 松本健二, 小向 潤, 他: QFT導入が接触者健診に与えた影響に関する検討. 結核. 2014; 89: 613-617.
- 7) 加藤誠也, 太田正樹, 末永麻由美, 他: 日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討. 結核. 2017; 92: 365-370.
- 8) 瀬戸順次, 阿彦忠之: 接触者健康診断における高齢者に対するインターフェロン- γ 遊離試験の有用性の検

討. 結核. 2014; 89: 503-508.

- 9) 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.

- 10) 松本健二, 三宅由起, 有馬和代, 他: 接触者健診における発病例の検討. 結核. 2012; 87: 35-40.

Original Article

VNTR CONSISTENCY RATE WITH RESPECT TO AGE
BETWEEN SECONDARY AND INDEX CASES
IN CONTACT INVESTIGATION FOR TUBERCULOSIS

^{1,2}Kenji MATSUMOTO, ¹Sayuri YAMADA, ¹Jun KOMUKAI, ¹Yuko TSUDA,
¹Rie AOKI, ¹Naoko SHIMIZU, ¹Maiko ADACHI, ¹Miho TAKEGAWA,
¹Tetsuya KURATA, and ¹Yumi IKEDA

Abstract [Purpose] To analyze the variable numbers of tandem repeats (VNTR) in patients with tuberculosis for adequate contact investigation.

[Methods] Among patients suspected to be secondary cases in contact with tuberculosis patients newly registered between 2007 and 2015, the subjects were those in whom the VNTR was investigated in parallel with index cases. The main survey items consisted of the VNTR consistency rate between secondary and index cases, state of contact, secondary cases' age, and interval from index until secondary case development.

[Results] i) Fifty-seven patients were suspected to be secondary cases. In 50 (87.7%) of these, the VNTR was consistent with that in index cases. In 7 (12.3%), it was not consistent. With respect to age, there was a consistency in all 5 patients aged ≤ 19 years, 35/41 (85.4%) aged 20 to 69 years, and 10/11 (90.9%) aged ≥ 70 years. There were no significant differences in the consistency rate among the age groups. Concerning the state of contact, 37 subjects had lived with index cases, with a VNTR consistency rate of 91.9%, whereas 20 had not lived with index cases, with a VNTR consistency rate of 80.0%.

ii) The interval from index until secondary case develop-

ment was < 3 months in 37 subjects, with a VNTR consistency rate of 86.5%. It was ≥ 3 months in 20, with a VNTR consistency rate of 90%.

[Discussion] There were no age-related differences in the rate at which the VNTR was consistent between the secondary and index cases. Furthermore, there were no differences associated with the lifestyle or interval from index until secondary case development. Therefore, the state of secondary case development suggests that patients for whom contact investigation is indicated should be selected based on detailed survey results regarding the risk of infection or disease onset in individual cases regardless of age.

Key words: Tuberculosis, Contact investigation, VNTR, Index case, Secondary case, Elderly

¹Osaka City Public Health Office, ²Nishinari Ward Office, Osaka City

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

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