

接触者健診における二次患者の発生状況とLTBI治療成績

^{1,2}松本 健二 ¹小向 潤 ¹津田 侑子 ¹植田 英也
¹青木 理恵 ¹竹川 美穂 ¹池田 優美 ³山本 香織
²下内 昭

要旨:〔目的〕接触者健診における二次患者の発生と潜在性結核感染症 (LTBI) 治療成績を検討する。〔方法〕2011~2015年, 大阪市保健所が実施した接触者健診のQFT-3G (QFT) 陽性例を対象とした。二次患者の発生とLTBI治療適用の有無を検討し, LTBI治療適用例は治療成績と発病の有無を検討した。〔結果〕QFT実施は6486例でQFT陽性は871例。LTBI治療適用ありは697例で, 治療成績は完了480例, 中断73例, 未治療81例であった。2年以内の発病率は完了0.8%, 中断2.7%, 未治療8.6%であり, 治療成績と発病率に有意差が認められた ($p < 0.01$)。LTBI治療適用なしは174例で, 理由はQFT陽性判明と同時期に発病判明70例, 既感染と診断13例等であった。二次患者は84例で, 発病を認めなかったQFT陽性例に比べ, 初発患者の咳の期間3カ月以上と有空洞の割合が有意に高かった ($p < 0.05$)。〔結語〕二次患者は初発患者の感染性が高く, その発見はQFT陽性判明と同時期が多く, LTBI治療の時機を逸していたが, LTBI治療完了例では発病率が有意に低かったため早期発見が重要と考えられた。

キーワード: 結核, 接触者健診, 二次患者, LTBI, 治療成績, QFT

はじめに

接触者健診の手引きによると, 接触者健診の目的は3つあり, 1つは潜在性結核感染症 (Latent tuberculosis infection, LTBI) を発見し, LTBI治療をすることにより, 発病を防止する。2つ目は新たな結核患者の早期発見と記載されている。

大阪市ではLTBI発見のための結核感染診断の方法として, 2011年より中学生以上はQuantiFERON® TB Gold In-Tube (QFT) を実施している。対象者の年齢は当初54歳以下 (感染リスクが高い場合, 上限は設けず) としていたが, 2017年からは年齢制限の文言を見直し, 60歳以上は感染リスクやLTBI治療の副作用を考慮して検討することとし, LTBIの早期発見に努めてきた。また, LTBI治療時のDOTS実施率は, 2011年は69.9%であったが, 年々高くなり2015年は88.5% (内部資料) になるなど, 服薬支援の向上に努めてきた。

しかし, 大阪市では, 毎年のように接触者から二次患者の発生があり, 感染性の高い状況での二次患者も報告されている。そこで, 接触者健診における二次患者の発生状況や, LTBIと診断され, その後発病した接触者の治療やDOTSの状況などを分析したので報告する。

方 法

2011~2015年, 大阪市保健所が実施した接触者健診におけるQFT実施例 (実施時期は原則として初発患者との最終接触から2~3カ月後) における陽性例を対象とした。接触者健診は大阪市保健所作成の結核対策マニュアルに基づいて, 各区保健福祉センターあるいは保健所の医師らによって行われた。すなわち, 感染源と考えられる初発患者の感染性の高さと, 感染性期間に接触した接触者の接触状況の濃厚度などの感染リスクと発病リスクを評価し, 接触者健診の要否を判定した。感染診断は原則として初発患者との最終接触から2~3カ月後に

¹大阪市保健所, ²大阪市西成区保健福祉センター, ³大阪健康安全基盤研究所

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 3 Sep. 2018/Accepted 1 Nov. 2018)

QFTが行われた。発病の有無は胸部X線によって行われ、必要に応じて喀痰検査や胸部CT検査が追加された。胸部X線は原則として接触者健診直後、6カ月後、1年後、2年後に行われた。

接触者健診におけるLTBIの適用はQFT陽性で、胸部X線等で発病を認めない者とした。ただし、QFT陽性であっても治療歴がある者や、過去の感染が強く疑われる者はLTBIの適用なしとした。

〔調査項目〕

①LTBI治療の適用の有無。

②LTBI治療の適用例は、LTBI治療成績を完了、中断、未治療、死亡、転出、不明に分け、その後の発病の有無との関連を分析し、発病例は、DOTSの状況とLTBI治療の中断あるいは未治療の状況を見た。また、LTBI治療の適用なしとした例はその理由を見た。

③二次患者（初発患者の感染性期間における濃厚接触者であり、初発患者から感染を受け発病したと考えられる患者。QFT陽性判明とほぼ同時期に発病が明らかとなった二次患者「直後発病例」とする、を含む）の発生状況と感染リスク。感染リスクとして初発患者の喀痰塗抹量、空洞の有無、咳の期間（3カ月未満/以上）を見た。

本研究は、法律の規定に基づき実施される調査で、保健所が法令に基づくその業務の範囲内で行う調査による情報を用いた。なお、本研究の個人情報については、住所・氏名を含まない匿名化した情報のみ使用し、個人が特定されないよう配慮した。

結 果

2011～2015年、大阪市保健所が実施した接触者健診に

おけるQFT実施は6486例で、QFT陽性は871例（13.4%）であった。QFT陽性の接触者871例の初発患者の感染性は、それぞれ不明を除くと、喀痰塗抹3+が43.2%、空洞ありが59.6%、咳（3カ月以上）が34.8%であった。接触者の性別は男性475例、女性396例であり、年齢の中央値は41歳（2～76歳）であった。年代は9歳以下が12例、10歳代が40例、20歳代が140例、30歳代が199例、40歳代が228例、50歳代が201例、60歳代が48例、70歳代が3例であった。接触状況は濃厚が290例（33.3%）、非濃厚が488例（56.0%）、不明が93例（10.7%）であった。

QFT陽性871例のうち二次患者84例（9.6%）と発病を認めなかったQFT陽性787例（90.4%）の感染リスクの比較では、初発患者の喀痰塗抹3+が51.4%と42.0%、病型で空洞ありが73.1%と57.7%、咳の期間（3カ月以上）が46.5%と33.0%と、二次患者でいずれも割合が高く、空洞ありと咳の期間（3カ月以上）は有意差が見られた（ χ^2 検定： $p < 0.05$ ）（Table 1）。

QFT陽性871例のうち、LTBI治療適用ありとしたのは697例（80.0%）であった。LTBI治療適用ありとした697例の治療成績は、完了が480例（68.9%）、中断が73例（10.5%）、未治療が81例（11.6%）、転出が8例（1.1%）、不明が55例（7.9%）であった。2年以内の発病は、治療完了480例のうち4例（0.8%）、中断73例のうち2例（2.7%）、未治療81例のうち7例（8.6%）で（Fig.）、発病はいずれもLTBI診断後3カ月以降であり、治療成績と発病率に有意差が認められた（Fisherの直接法： $p < 0.01$ ）。また、LTBI治療未完了（中断+未治療）例の発病率（5.8%：9/154）を基準とした場合、完了例の発病率は相対的に86%減少した（95%信頼区間：76～96%）（Table 2）。

Table 1 Infection risk and onset in the patients with QFT-positive

Infection risk	QFT-positive n = 871		Total	**Early onset
	Yes	No		
	84 (9.6%)	787 (90.4%)	871 (100%)	70 (8.0%)
Degree of smear positivity				
—	1 (1.4%)	20 (4.2%)	21 (3.8%)	1 (1.6%)
±, +	16 (22.2%)	125 (26.0%)	141 (25.5%)	15 (24.6%)
2+	18 (25.0%)	134 (27.9%)	152 (27.5%)	16 (26.2%)
3+	37 (51.4%)	202 (42.0%)	239 (43.2%)	29 (47.5%)
(Unknown)	(12)	(306)	(318)	(9)
The index cases				
Cavity				
Absent	21 (26.9%)	238 (42.3%)	259 (40.4%)	19 (28.8%)
Present	57 (*73.1%)	325 (57.7%)	382 (59.6%)	47 (*71.2%)
(Unknown)	(6)	(224)	(230)	(4)
The period of the cough				
< 3 Mo.	38 (53.5%)	305 (67.0%)	343 (65.2%)	32 (53.3%)
≥ 3 Mo.	33 (*46.5%)	150 (33.0%)	183 (34.8%)	28 (*46.7%)
(Unknown)	(13)	(332)	(345)	(10)

* χ^2 test: $p < 0.05$

**The onset of tuberculosis was clarified around the same time as QFT-positive reactions became clear

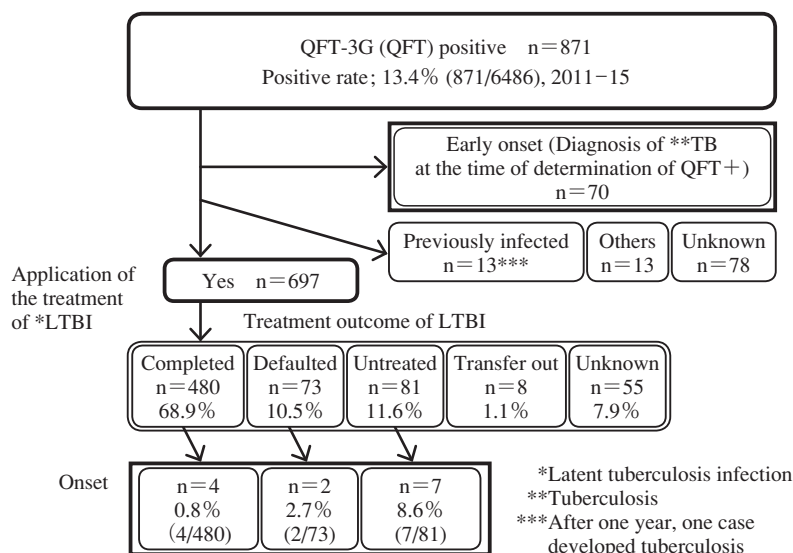


Fig. Onset and treatment outcome of the LTBI in the patients with QFT-positive

Table 2 Treatment outcome and onset of the LTBI**

Treatment outcome	n	Onset	
		n	%
Completed	480	4	0.8
Defaulted	73	2	2.7
Untreated	81	7	8.6
Not completed (Defaulted + Untreated)	(154)	(9)	(5.8)
Total	634	13	2.1

*Fisher's exact test; p<0.01

**LTBI; Latent tuberculosis infection

LTBI efficacy = (Onset rate of completed cases - onset rate of not completed cases) / onset rate of not completed cases = 86% (76-96%; 95% confidence interval)

治療完了からの発病 4 例における DOTS は 1 例が未実施, 2 例が月 1 回の服薬確認, 1 例が週 1 回の服薬確認であった。治療中断からの発病 2 例の治療状況は, 1 例は 1.5 カ月で中断, もう 1 例は不規則内服で内服期間は不明であり, 前者は月 1 回の服薬確認, 後者は DOTS の実施状況は不明であった。未治療からの発病 7 例の未治療理由は, すべて治療拒否で, 拒否理由は多忙が 2 例, 無保険が 1 例で他は不明であった。LTBI 治療適用ありで発病した 13 例は, いずれも免疫低下要因は明らかでなかったが, VNTR 実施 3 例はいずれも初発患者と一致した。

QFT 陽性で LTBI 治療適用なしとしたのは 174 例で, 適用なしとした理由は, QFT 陽性判明とほぼ同時期に発病の判明 (「直後発病」) が 70 例 (40.2%), 既感染と診断が 13 例 (7.5%), その他と不明が合わせて 91 例 (52.3%) であった (Fig.)。

二次患者 84 例のうち「直後発病」の二次患者は 70 例 (83.3%) であった。直後発病 70 例の感染リスクは, 初

発患者の喀痰塗抹 3+ が 47.5%, 病型で空洞ありが 71.2%, 咳の期間 (3 カ月以上) が 46.7% であり, 発病を認めなかった QFT 陽性 787 例に比べいづれも割合が高く, 空洞ありと咳の期間 (3 カ月以上) は有意差が見られた (χ^2 検定: p<0.05) (Table 1)。また, 「直後発病」例の喀痰塗抹陽性率は 7.8% (5/64, 不明 6 例) であった。

考 察

接触者健診における QFT 陽性例に対し, LTBI 治療の適用があると診断し, 治療成績が明らかとなった例では, 2 年以内の発病率は, 治療完了 0.8%, 中断 2.7%, 未治療 8.6% で, 治療成績と発病率に有意差を認め, また, LTBI 治療未完了例の発病率を基準とした場合, 完了例の発病率が, 相対的に 86% 減少した (95% 信頼区間: 76~96%)。したがって LTBI 治療完了が発病率の減少に有効であったと考えられた。

厚生労働省の調査²⁾では, 平成 24 年の LTBI 登録者について LTBI 治療完遂後 2 年間で肺結核を発病したものは 0.13% であった。また, 伊藤³⁾は 2008~09 年新登録の LTBI 治療対象者の次次年末までの発病率が 0.57% であり, この発病率は LTBI 治療完了例, 中断例を含んだものであると報告した。この 2 つの報告は, 接触者以外の LTBI を含んでおり, 疫学情報センター⁴⁾によると平成 24 年の LTBI 登録者の登録理由の 78.8% は接触者であったが, 発病率はわれわれの治療完了例の発病率よりさらに低かった。日本結核病学会予防委員会・治療委員会の潜在性結核感染症治療指針⁵⁾によると, LTBI 登録者の発病リスクの一つとして, 感染性患者との接触者 (感染 2 年以内) を挙げている。瀬戸ら⁶⁾は接触者健診における QFT-3G 陽性者の分析から 60 歳代以上では最近の結核感

染は2分の1から4分の1程度であると推定しており、それに従えば高齢者など既感染者が多く含まれる場合、QFT-3G陽性者の発病率は低いことが予想される。一方、豊田⁷⁾は集団感染事例において、ツベルクリン反応でLTBIと診断した濃厚接触者をLTBI治療の有無別の発病率を調べ、発病率は治療あり4.8%、治療なし25.0%で、発病予防効果は81.0%と推定した。これは前述の厚生労働省の調査²⁾や、伊藤³⁾の報告に比べ発病率が高いが、豊田⁷⁾の事例が集団感染事例であり、また、LTBIと診断された接触者は最近感染を受けた可能性が高いと推測され、それらが発病率の高さに寄与していると考えられた。今回の報告では感染リスクの高い接触者で発病率が高かったことより、発病のなかったQFT陽性例は既感染者が紛れ込んでいる割合が高いと推測される。接触者健診における既感染者では発病リスクの観点からLTBI治療の適応は少ないと考えられているが、その理由として、LTBI治療は有用性ばかりではなく、副作用や治療にかかる時間や費用などの不利益もあることである。したがって、感染リスクが高く、発病リスクが高い接触者を適切に選び感染診断を実施するべきであると考えられた。

今回、LTBI治療完了からの発病4例のうち1例がDOTS未実施であり、2例は月1回の服薬確認であった。中断からの発病2例は、1例が月1回の服薬確認、もう1例はDOTSの実施そのものが不明であった。われわれは、肺結核患者において、DOTS未実施や月1回の服薬確認の場合、週1回以上の服薬確認に比べ、脱落中断率が高いと報告した⁸⁾が、LTBIであっても確実な服薬のためには中断リスクを十分に評価し、適切にDOTSを実施するべきであると考えられた。また、未治療からの発病率が最も高く、未治療理由はいずれも治療拒否で、拒否理由は多忙など患者個人の都合によるものではあるが、患者がどの程度LTBI治療の必要性を理解しているかは明らかでなかった。LTBI治療を説明する者は、患者が適切な選択ができるように、LTBIに関する十分な知識を持って、患者が理解できるよう説明する必要があると考えられた。

今回、接触者健診における二次患者発見の大半は、初発患者との最終接触から2~3カ月後のQFT陽性判明とほぼ同時期であったため、LTBI治療の時機を逸していた。この「直後発病」の二次患者70例の喀痰塗抹陽性率は7.8%と、同時期の大阪市の新登録全体の喀痰塗抹陽性率⁹⁾より低く早期発見が多かったが、感染の拡大を防ぐためには時機を逸しない対応が必要と考えられた。「直後発病」の二次患者では、発病を認めなかったQFT陽性の接触者に比べて、初発患者の病型で空洞あり、咳持続期間3カ月以上の2項目に有意差を認めたため、これらの要因があるときは早急な対応が必要と考えられ

た。われわれは受診の遅れがある例で、有意に有空洞例が多く、喀痰塗抹量が多いと報告⁹⁾し、佐々木ら¹⁰⁾は病型分類bI3では発見の遅れを伴うことが多く、そのほとんどが受診の遅れであると報告した。また、下内ら¹¹⁾は病型で空洞あり、G5号以上、咳の持続期間2カ月以上、感染危険度指数〔最大ガフキー号数×咳の持続期間(月単位)〕の高いもので有意に二次患者の発生が多かったと報告し、青木¹²⁾は集団感染を起こした事例はすべてG3号以上で、咳の期間は3カ月以上が大部分であったと報告した。われわれも初発患者が「空洞あり」あるいは「塗抹3+」の場合、二次感染あるいは二次患者の発生が有意に多かったと報告した¹³⁾¹⁴⁾。したがって、二次患者を減らすためには、初発患者の受診の遅れを含む発見の遅れを減らすことにより、感染性の低い段階で発見することが重要である。そのための対策として、咳や痰、発熱等の症状が長引く際の医療機関受診や定期的な胸部X線検査、また結核発病リスクの高い集団の情報提供などの普及啓発が必要と考えられた。

本研究では、接触者健診におけるQFT陽性例の発病率を検討しているが、接触者でベースラインがある例はほとんどなく、既感染例が含まれている可能性がある。最近の感染が発病しやすいという知見から、既感染例が含まれる割合が高くなるほど発病率は低下する。また接触者の感染リスクは接触時間や接触環境などそれぞれ異なっており一定ではない。集団感染事例のような感染リスクの高い接触者では発病リスクが高いと考えられる。また、二次患者の培養陰性例では、VNTRなどの遺伝子検査ができていないため、感染経路の解明が十分とは言えない。また、LTBI治療を完了した患者と完了しなかった患者に関して、われわれが得た情報では背景因子に差を認めなかったが、無作為に割り付けたわけではないので、偏りがあった可能性は否定できない。

以上より、二次患者は初発患者の感染性が高く、その発見は接触者健診におけるQFT陽性判明と同時期が多く、LTBI治療の時機を逸していたが、LTBI治療完了例では発病率が有意に低かったため早期発見が重要と考えられた。したがって、二次患者の発生を防止するためには、結核の早期発見のための普及啓発や医療機関に対する情報提供が必要である。また、接触者健診では、接触者によって早急な対応が求められることがあるため、実施時期や対象者の選択などに関する正確な知識を持って接触者健診を実施し、LTBI診断時はLTBIに関する十分な知識を持って、患者が十分理解できるよう説明することが重要であると考えられた。

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「JP18fk0108041」・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の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.
- 2) 厚生労働省: 結核に関する特定感染症予防指針について～管理検診～, 第7回厚生科学審議会結核部会 (平成28年1月22日)「資料1-4」(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000110066.html>) (2018年8月16日アクセス)
- 3) 伊藤邦彦: 潜在性結核感染症治療終了後の経過観察は必要か? 結核. 2013; 88: 653-658.
- 4) 疫学情報センター: 結核年報シリーズ. 2016. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/> (2018年8月16日アクセス)
- 5) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88: 497-512.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 松本健二, 小向 潤, 笠井 幸, 他: 大阪市における肺結核患者の服薬中断リスクと治療成績. 結核. 2014; 89: 593-599.
- 9) 松本健二, 福永淑江, 門林順子, 他: 「受診の遅れ」に関する検討. 結核. 2009; 84: 523-529.
- 10) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他: 広汎空洞型 (b I 3) 肺結核症例の臨床的検討. 結核. 2002; 77: 443-448.
- 11) 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.
- 12) 青木正和: 第62回総会特別講演「結核感染をめぐる諸問題 (1)」. 結核. 1988; 63: 33-38.
- 13) 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.
- 14) 松本健二, 小向 潤, 津田侑子, 他: 大阪市における結核集団感染事例の初発患者の検討. 結核. 2015; 90: 447-451.

Original Article

DETECTION OF SECONDARY CASES IN CONTACT INVESTIGATION AND TREATMENT OUTCOMES OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

^{1,2}Kenji MATSUMOTO, ¹Jun KOMUKAI, ¹Yuko TSUDA, ¹Hideya UEDA,
¹Rie AOKI, ¹Miho TAKEGAWA, ¹Yumi IKEDA, ³Kaori YAMAMOTO,
²Akira SHIMOUCI

Abstract [Purpose] To examine the detection of secondary cases (ie. contacts who have developed tuberculosis disease as a result of transmission from the index case) in contact investigation and treatment outcomes of latent tuberculosis infection (LTBI).

[Methods] Of contacts in whom QFT-3G (QFT) was performed in contact investigation by the Osaka City Public Health Office between 2011 and 2015, the subjects were QFT-positive persons. In these subjects, we examined the necessity of LTBI treatment. In those who underwent LTBI treatment, we investigated treatment outcomes and presence or absence of onset. Furthermore, the detection of secondary cases was examined.

[Results] 1) QFT was conducted in 6,486 contacts. Of these, 871 (13.4%) showed positive reactions.

2) Of 871 contacts in whom the necessity of LTBI treatment was examined due to QFT-positive reactions, it was necessary in 697. Concerning the treatment outcomes of LTBI, it was completed in 480 contacts, it was defaulted in 73, it was untreated in 81, and other circumstances were present in 63. Onset within 2 years was noted in 0.8% of the treatment-completed contacts, in 2.7% of the treatment-defaulted contacts, and in 8.6% of the untreated contacts. There were significant differences in the treatment outcomes and incidence ($p < 0.01$). LTBI treatment was unnecessary despite QFT-positive reactions in 174 contacts. As the reasons, the onset of tuberculosis was clarified around the

same time as QFT-positive reactions became clear in 70 contacts, a diagnosis of tuberculosis had been previously infected in 13, and other reasons were present in 91.

3) Of 871 QFT-positive contacts, there were 84 secondary cases (9.6%). When comparing the secondary cases with onset-free, QFT-positive contacts, the rate of contacts with a cough period of ≥ 3 months for index cases and that of those with a cavity in X-ray findings were significantly higher in the former ($p < 0.05$).

[Conclusion] Most secondary cases were detected around the same time as QFT-positive reactions became clear. The timing of LTBI treatment was overlooked, but the incidence was significantly lower in the LTBI-treatment-completed contacts. Therefore, the widespread use of a QFT and education may be important for early detection.

Key words : Tuberculosis, Contact investigation, Secondary case, LTBI, Treatment outcome, QFT

¹Osaka City Public Health Office, ²Nishinari Ward Office, Osaka City, ³Osaka Institute of Public Health

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)