

事例 4. 特別養護老人ホームで起こった結核集団発生事例

本事例で考慮すべき論点は主に次の通りである。

- 集団発生を定義し、集団発生の判定を行う。
- 厚生労働省の定める「結核集団感染」の報告基準を知る。
- 集団発生調査の 10 ステップを挙げる。
- 流行曲線を描き、その解釈を行える。
- 施設内感染疑い事例において結核接触者健診の対象者及び健診方法を提案する。
- 特定集団における結核発病(or 感染)リスク(アタックレート)を計算し評価する。
- 結核集団発生において必要な追加調査を立案する。
- 施設内結核集団発生事例における対策を評価し、提言を行う。

背景:

2010年7月、某県A保健所所管地域のZ病院から2名の塗抹陽性肺結核患者の報告があった。2名は所管地域に所在する特別養護老人ホームX(定員60名、職員数約60名)の入所者であった。2名はいずれも80歳代であった。最初の患者A(男性)は肺炎の診断でZ病院に入院中に肺結核(最大塗抹1+)の診断を受けた。2番めの患者B(女性)も、発熱があり、その治療のためZ病院に入院中に肺結核(最大塗抹1+)の診断を受けた。

Q1. これは集団発生(アウトブレイク)と言えるのだろうか? 集団発生とは本来どのように定義されるのだろうか? この事態が集団発生である、あるいは集団発生でないという根拠は何だろうか?

解説:

(1) これは集団発生が疑われる。

(2) 集団発生とは、地域あるいは施設内において、ある疾患の発生が、予測あるいは期待される頻度より多い状態を指す。¹

(3) この事例では、特別養護老人ホームXの入所者から、結核患者2名が相次いで結核と診断されている。この施設は慢性期の入所型施設であることから、定数がほぼ満床であると仮定すると、約120人の集団(入所者60名+職員60名)で2名の結核患者の発生を認めたものと考えられる。この場合の人口10万人あたりの結核罹患率は

$$2 \div 120 \times 100\,000 \div 1667$$

すなわち、10万人あたり1667の結核罹患率であると言える。一方、某県の2010年の結核罹患率は人口10万人あたり15程度であり、およそ111倍の差がある。厳密には、患者の年齢階層別罹患率の検討や統計学的検定(二項分布に依る推定)を行わなければならないが、罹患率に111倍の差があるということは、早急に集団発生の原因調査を行わなければならないという根拠になる。ちなみに、本件の結核罹患率の95%信頼区間は201-5890である。95%信頼区間が15をまたいでいないことから、本件の結核罹患率は統計学的有意に某県の結核罹患率(すなわち期待値)より高い(つまり偶然にこのような事態は発生しにくい)と判断できる。一般に、80歳以上の男性の結核罹患率は全国平均で200前後であるが、女性であれば100を切っている。このことから95%信頼区間の下限201と比較しても、期待される発生数を明らかに超えた高い罹患率と言える。

Q2. 厚生労働省が「結核集団感染」として報告を求める基準は何だろうか?

解説: 1人の感染源が2家族以上にまたがり、20人以上に感染させた場合を言う。ただし発病者1人は感染者6人と見なして、感染者数を数える。²

本基準は結核集団感染として報告を求める基準であり、集団発生調査(対応)を開始する基準ではないことに留意が必要である。平成4年頃の日本の結核罹患率は人口10万人対40弱だったため、このような大きめな範囲となっている。しかしながら、2016年の日本の結核罹患率13.9を考慮すると、この報告基準に合致するようかなり大きな集団発生にならない場合に集団発生対応を行わないと、対応を誤る可能性がある。

¹ アウトブレイクの危機管理第2版(阿彦忠之他、医学書院、2012年)

² 平成4年12月8日、結核・感染症対策室長通知「結核定期外健康診断ガイドラインについて」

Q3. この時点で、保健所として行うべき介入は何だろうか？特に、集団発生調査として、具体的に何をすべきだろうか？集団発生調査の 10 のステップとは何だろうか？集団発生調査にはどのような職種(専門家)が参加すべきだろうか？

解説: 集団発生調査のステップはある程度決まっており、³ 以下の 10 ステップが主なものである。

1. 疾患の診断の確認及び集団発生の確認
2. 症例定義の作成
3. 症例の探索(既に発見された患者以外の積極的患者発見、つまり接触者健診)
4. 症例一覧表(ラインリスティング)の作成
5. 症例一覧表を基に、患者の記述疫学の実施
6. 感染(発病)リスクに関する仮説の作成
7. 感染(発病)リスクに関する仮説の検証のための解析疫学(コホートあるいは症例対照研究)の実施
8. 感染(発病)予防策の実施
9. 追加調査の実施
10. 報告書の作成

ステップ 1. の集団発生の確認のための検討は既に前ページで行っており、診断の確認は病院からの報告内容(喀痰塗抹及び培養、並びに核酸増幅法検査結果)で十分であろう。ただし、胸部 X 線写真のみで、細菌学的検査で確定していない場合は、他疾患の紛れ込みの可能性もあるので、注意が必要である。

ステップ 2. の症例定義は、時、場所、人に関する属性(臨床診断、菌陽性、あるいは塗抹陽性結核、性年齢、職業等)を定めることである。例えば、「2010 年 7 月以前に X 病院に 1 日以上勤務あるいは入所した者であって、2010 年 1 月 1 日-2010 年 12 月 31 日の間に結核を発病した者」と定めることができる。

2 以降のステップ、特に差し当たりステップ 2~5 及び、8 を完遂するために、集団発生調査チームを結成し、特別養護老人ホームや関連施設に立ち入り調査を行い、入所者の入所記録等の閲覧、入所者や職員への質問、過去あるいは現在の入所者の胸部 X 線写真の検討などを行う。

ステップ 3 のために、結核感染者の把握及び発病予防を目的として、結核患者の接触者を特定し、IGRA 検査ないし胸部 X 線検査を実施する。

ステップ 3 で新たに発見された結核患者あるいは結核感染者は、症例一覧表に追加する(ステップ 4)。

これをステップ 5 で全症例の時、場所、人に関する属性を、流行曲線、スポットマップなどを用いて、分布の解析を行う。この解析により、どの集団が最も感染(あるいは発病)リスクが高かった(低かったか)見当をつけ、仮説を作成する(ステップ 6)。この仮説を適切なスタディデザイン(多くの場合後ろ向きコホートスタディ、時にケースコントロールスタディ)を用いて解析疫学を実施し、仮説の検証を行う(ステップ 7)。

さらに、ステップ 8、9 の目的で、患者の発生した居室棟、その他共通区画における換気の状態を把握すべきである。

集団発生調査が完了したならば、報告書を作成し、今後の参考資料とするべきである(ステップ 10)。

(2) 集団発生調査に参画すべき職種として、医師(公衆衛生、呼吸器専門医)、保健師、看護師、ICT、ICN、臨床検査技師、事務職、コンピューター技師、環境監視員(換気の状態を評価することが目的)などが挙げられる。また、福祉事務所職員が同行した方がよいかもしれない。

³ アウトブレイクの危機管理第 2 版(阿彦忠之他、医学書院、2012 年)

その後の経過(集団発生調査のステップ 3、積極的患者発見):

訪問調査の結果、この時点までに発病した入所者 2 名に加えて、施設職員である 50 代の女性 C が新たに結核(塗抹陰性)を発病していたことが判明した。特別養護老人ホーム X では、これら 3 名以外に、少なくとも過去 3 年間に、入院患者あるいは職員から結核を発病した者はいなかった。

Q4. この時点で一連の結核患者発生は集団発生と断定してよいだろうか？

解説:

1) 一連の結核患者発生は集団発生と断定してよい。この事例では、特別養護老人ホーム X の入所者及び職員から、結核患者 3 名が相次いで結核と診断されている。この施設は慢性期の入所型施設であることから、定数がほぼ満床であると仮定すると、約 120 人の集団(入所者 60 名+職員 60 名)でおよそ 3 年間に 3 名の結核患者の発生を認めたもの考えられる。この場合の人口 10 万人あたりの結核罹患率は

$$3 \div 120 \div 3 \times 100\,000 \div 833$$

すなわち、10 万人・年あたり 833 (95%信頼区間:172-2416)の結核罹患率であると言える。50 代の職員を含む集団で平均して人口 10 万人あたり 833 の罹患率は通常期待される結核罹患率(人口 10 万人対 15 程度)を明らかに超えている。95%信頼区間の下限は 172 であり、たとえ患者に 80 代の高齢者 2 名を含むとしても、統計学的有意に高いと言えよう。

その後の経過 2(集団発生調査のステップ 3、積極的患者発見):

結核を発病した入所者 2 名は居住棟に居住しており、昼間にデイケア等の活動のため、他の入所者及び発病した職員 C を含む介護職員約 30 名と接触があった。この他、事務職員など、濃厚ではないが、入所者 2 名と接触がある者が 18 名いた。入所者 2 名は発熱や胸部 X 線異常などの所見が認められているが、咳や痰などの呼吸器症状は必ずしも明らかでなかった。

一方、発病した病院職員 C には家族(夫、子 2 名、母)がおり、また、他の職員 29 名と事務室などにおいて毎日接触があった。それ以外の職員とは濃厚接触は認められなかった。施設職員は毎年定期健康診断を実施しており、胸部 X 線検査も含まれていた。

さらに Z 病院では、入所者 A 及び B が入院中に、およそ 70 名の看護職員等と接触があったことが判明した。

Q5. 接触者健診の範囲と方法をどのように決めればよいだろうか？感染源発見の目的と積極的患者発見の目的に分けて、接触者健診の方法を検討しよう。

解説:(1) 居住棟の入所者及び職員について:発病した入所者 A 及び B は他の入所者と接触があったことから、入所者全員を接触者健診の対象とすべきであろう。結核は空気感染であることから、発端となった結核患者が長期に咳をしていた場合、当該患者の同室患者のみならず隣室の患者も結核菌が浮遊した空気を吸い込んでいる可能性が高い。また、同室や隣室の入所者のみならず、居住棟全体にリスクがあると考えたほうが良い。これらの者に対しては、全員 IGRA 検査及び胸部 X 線検査を発端となった患者 A、B との接触の直後及び 2 ヶ月後(あるいは 2 ヶ月後のみ)に実施すべきである。

今回、患者 A 及び B が発端となった患者であることが疑われているが、それ以前に発端となった患者がいた可能性も否定出来ない。過去に撮影した入院患者(3-5 年分)の胸部 X 線写真があれば、呼吸器科医とともに再検討すべきである。

また、居住棟に勤務していた介護、看護職員 29 名と居住棟に出入りのあった施設職員 18 名も接触者健診の対象とすべきであろう。この他、清掃などを外部委託している場合、委託先の清掃職員も接触者健診の対象とすべきか検討すべきである。これらの者についても接触の程度によるが、全員 IGRA 検査及び胸部 X 線検査を発端となった患者 A 及び B との接触の直後及び 2 ヶ月後(あるいは 2 ヶ月後のみ)に実施する。

(2) 発病した職員 C の接触者:当該職員は塗抹陰性であることから、感染性はそれほど高くはない。呼吸器症状の程度にも依るが、感染源発見のための目的以外では、接触者健診の意義は低いといえる。発病した職員 C の家族については、胸部 X 線検査を行う。

発病した職員 C と接触のあった特別養護老人ホーム X 職員についても、感染源発見のための目的以外では、接触者健診の意義は低い。しかしながら、集団発生調査における接触者健診であることから、全員に胸部 X 線検査を行ったほうが良いであろう。また、念のため、施設職員全員に実施した定期健康診断の結果を確認するとともに、撮影した胸部 X 線写真を取り寄せて呼吸器科医とともに再検討をすべきであろう。

(3) Z 病院職員:入所者 A 及び B と濃厚な接触があった Z 病院職員についても、IGRA 検査及び陽性者に対し胸部 X 線検査が必要である。

その後の経過 3(集団発生調査のステップ 5, 6, 7、解析疫学の実施):

接触者健診の結果、居住棟の入所者から新たに肺結核が 2 名(計 4 名)、居住棟勤務の施設職員から肺結核 3 名(計 4 名)、IGRA 陽性者が 15 名(判定保留を含む)認められた。また、居住棟以外の施設職員 18 名中肺結核 1 名、IGRA 陽性者 3 名が認められた。Z 病院の接触者については、66 名の看護職員に IGRA 検査を実施し、肺結核 1 名、IGRA 陽性者 8 名が認められた。表 1 に患者(潜在性結核感染症を除く)リストを示す。

表 1: 特別養護老人ホームに関連した結核患者リスト(潜在性結核感染症を除く)

| 番号 | 性 | 年齢 | 職業 | 接触程度 | 病名 | 初診日 | 診断日 |
|----|---|----|---------|------|--------|-------|-------|
| 1 | 男 | 88 | 入所者 | | 肺結核塗抹+ | 7/9 | 7/9 |
| 2 | 女 | 88 | 入所者 | | 肺結核塗抹+ | 7/9 | 7/9 |
| 3 | 女 | 57 | 特養職員 | 濃厚 | 肺結核塗抹- | 8/18 | 8/28 |
| 4 | 女 | 22 | 特養職員 | 濃厚 | 肺結核塗抹- | 10/7 | 10/14 |
| 5 | 男 | 27 | 特養職員 | 濃厚 | 肺結核塗抹- | 10/7 | 10/14 |
| 6 | 女 | 72 | 特養職員 | 非濃厚 | 肺結核塗抹- | 10/22 | 10/29 |
| 7 | 男 | 82 | 入所者(同室) | 濃厚 | 肺結核塗抹- | 10/13 | 10/13 |
| 8 | 女 | 89 | 入所者(隣室) | 濃厚 | 肺結核塗抹- | 10/13 | 10/13 |
| 9 | 女 | 42 | 特養職員 | 濃厚 | 肺結核塗抹- | 10/13 | 10/13 |
| 10 | 女 | 35 | 病院職員 | 濃厚 | 肺結核塗抹- | 10/13 | 10/13 |

Q6. 表 1 のデータを用いて流行曲線(エピデミックカーブ)を描きなさい。

解説: 流行曲線は患者発生を時系列で示す解析手法である。結核のように慢性疾患では月ないし年単位で時系列を表現することが多い。下記のように 2 名の初発患者が発見された後、8 月に職員一名が肺結核を発病し、接触者健診により、10 月に 7 名の患者が発見された。

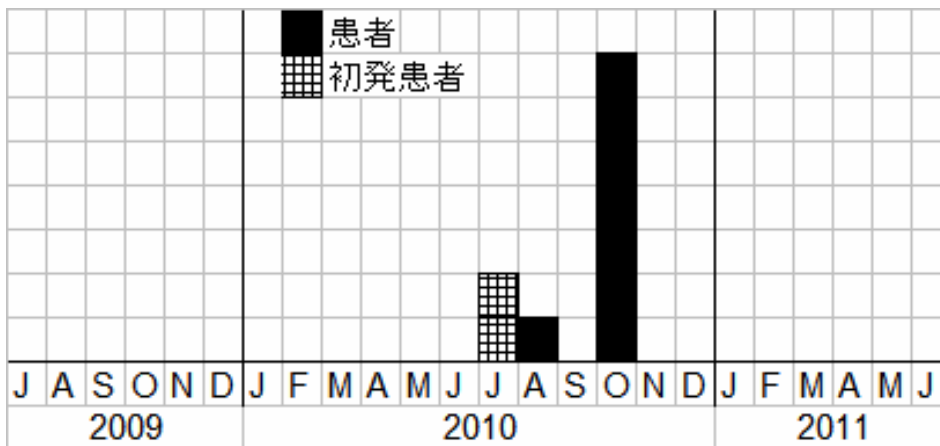


図 1. 特別養護老人ホーム X に関連した結核患者の流行曲線, 2010

Q7. IGRA 検査とは何だろうか？ツベルクリン反応検査と比較して、どのような利点があるのだろうか？

解説:IGRA とは、Interferon-Gamma Release Assays の略語であり、全血あるいは精製リンパ球を結核菌特異抗原により刺激後、産生されるインターフェロン γ (IFN- γ) を測定し、結核感染を診断する方法である。現在、IGRA には 2 種類あり、一つはクオンティフェロン TB ゴールドであり、これは全血を検体とし産生 IFN- γ の測定には ELISA を使用している。もう一つは、精製リンパ球を検体として用いる T-SPOT.TB であり、産生 IFN- γ の測定法は ELISPOT 法である。使用する刺激抗原は結核菌群に特異的であるため、従来の感染診断法であるツベルクリン検査と比較し、特異度は格段に高くなっている。さらに、IGRA はツベルクリン検査と異なり、医療機関への再診が不要であり、またブースター効果も無いという利点がある。

Q8. 結核患者及び結核感染者 (IGRA 陽性者) の割合 (アタックレート) は、集団によって異なるのだろうか？(1)居住棟の入所者、(2)当該居住棟の職員、(3) (2)以外の施設職員の 3 つの階層に分け、結核患者と結核感染者 (結核患者+IGRA 陽性者) の割合 (アタックレート) を計算してみよう。結核感染のリスクが高かったのはどの集団だろうか？

表 1: 特別養護老人ホーム X に関連した接触者健診結果

| | 肺結核 | | 肺結核+結核感染 | | 母数 人 |
|-----------|-----|-----------|----------|-----------|---------|
| | 人 | % (95%CI) | 人 | % (95%CI) | |
| 居住棟入所者 | 4 | | 24 | | 56 |
| 当該居住棟勤務者 | 4 | | 18 | | 30 |
| 他の施設職員 | 1 | | 4 | | 18 |
| Z 病院の看護職員 | 1 | | 9 | | 66 |
| 計 | 10 | | 55 | | 190 |

(95% CI = 95% confidence interval = 信頼区間)

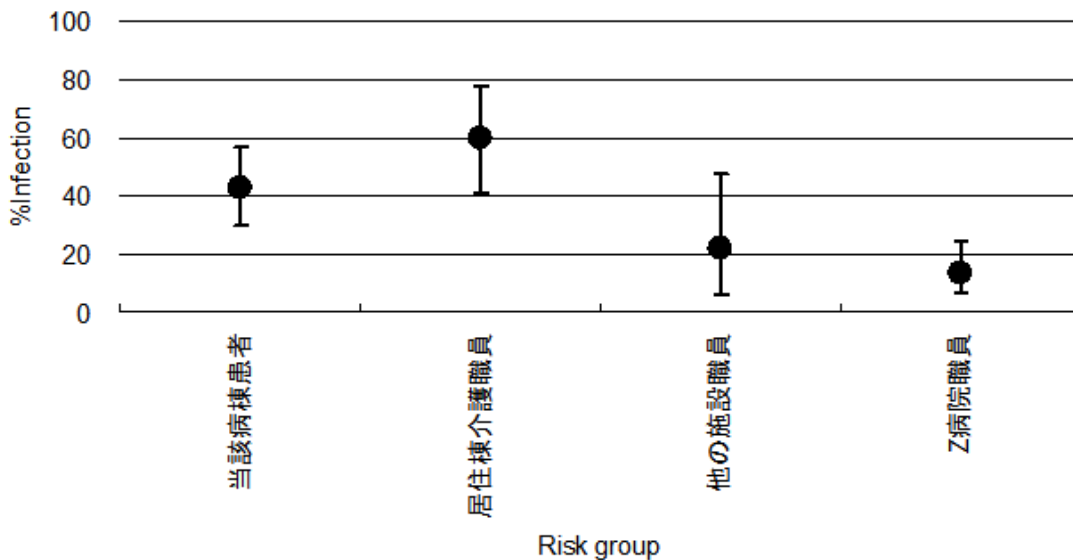
解説:

表 1: 特別養護老人ホーム X に関連した接触者健診結果

| | 肺結核 | | 肺結核+結核感染 | | 母数 |
|-----------|-----|-----------------|----------|------------------|-----|
| | 人 | % (95%CI) | 人 | % (95%CI) | 人 |
| 居住棟入所者 | 4 | 7.1 (2.0-17.3) | 24 | 42.9 (29.7-56.8) | 56 |
| 当該居住棟勤務者 | 4 | 13.3 (3.8-30.7) | 18 | 60.0 (53.3-90.2) | 30 |
| 他の施設職員 | 1 | 5.6 (0.14-27.3) | 4 | 22.2 (6.4-47.6) | 18 |
| Z 病院の看護職員 | 1 | 1.5 (0.038-8.2) | 9 | 13.6 (6.4-24.3) | 66 |
| 計 | 10 | 5.2 (2.6-9.5) | 55 | 28.9 (12.2-24.2) | 190 |

(95% CI = 95% confidence interval)

居住棟の入所者は約 40%の感染率であり、感染リスクが高い。また居住棟の介護職員の感染率は 60%とさらに感染リスクが高かった。一方、他の施設職員、Z 病院職員はそれぞれ 22.2、13.6%と感染リスクはやや低かった。居住棟の入所者、居住棟の介護職員と比較して、Z 病院職員の感染リスクは 95%信頼区間のエラーバーが重ならないことから、統計学的有意にリスクが低かったと推定される(対居住棟入所者、相対危険度 3.1 (95%信頼区間:1.6-6.2)、対居住棟介護職員、相対危険度 4.4 (95%信頼区間:2.2-8.6))。



この表をさらにグラフにすると図 2 のようになる。

図 2. 特別養護老人ホーム X に関連した接触者健診結果(結核感染)(バーは 95%信頼区間を示す)

居住棟の入所者は約 40%の感染率であり、感染リスクが高い。また居住棟の介護職員の感染率は 60%とさらに感染リスクが高かった。一方、他の施設職員、Z 病院職員はそれぞれ 22.2、13.6%と感染リスクはやや低かった。居住棟の入所者、居住棟の介護職員と比較して、Z 病院職員の感染リスクは 95%信頼区間のエラーバーが重ならないことから、統計学的有意にリスクが低かったと推定される(対居住棟入所者、相対危険度 3.1 (95%信頼区間:1.6-6.2)、対居住棟介護職員、相対危険度 4.4 (95%信頼区間:2.2-8.6))。

その後の経過 4(集団発生調査のステップ 9、追加調査)

発見された肺結核患者計 9 名のうち、培養が陽性となった者は 8 名おり、これらの者について菌株が確保できた。

Q9. 保健所としてさらに行うべき調査は何だろうか？また、その検査を行う意義は何だろうか？

解説:1) 症例 1, 2 はいずれも塗抹陽性であり、感染源となり得たが、他にも感染源になり得る患者がいた可能性も考えられる。当該特別養護老人ホームにおける過去の入所者について遡り調査を行い、他に感染源となり得る患者がいたかどうかを探求すべきである。

2) RFLP、VNTR、全ゲノム解析。同一菌株か否かが判明し、集団発生との関連性を明確にできる。また、全ゲノム解析を行えば、8 名の患者から検出された菌株の遺伝学的近接度が数値化でき、誰から誰へ感染させたか、についてもわかる可能性がある。

VNTR 検査の結果、培養陽性となった 8 名で全て同一クラスターの菌株であることが判明した。

Q10. あなたは結核対策専門家として、この事例に関し、集団発生対策委員会の外部委員として招聘された。特別養護老人ホームを運営する社会福祉法人、県(保健所)、国に分けて、それぞれ行うべき提言を挙げよ。

解説:

(1) 社会福祉法人:

- 入所者には少なくとも年に 1 回胸部 X 線検査を実施する。異常所見のあるものは典型的な結核様の所見か否かに関わらず、喀痰抗酸菌検査(塗抹、培養を 3 回、及び喀痰増幅法検査を 1 回以上)を実施すべきである。
- 2 週間以上咳をしている入所者に対して、胸部 X 線検査及び喀痰検査(3 回)を実施する。
- 感染対策委員会を設置し、当該特別養護老人ホームにおける結核リスク(通常の期待値)を評価するとともに、結核患者発生の際はそれが集団発生であるか否かをその都度評価すべきである。

(2) 県(保健所):

- 医師会、精神病院協会、一般向けに結核対策に係る研修、講演会を実施し、普及啓発を行う。
- 保健所医師、保健師、その他職種に対する結核対策、結核集団発生対策に係る研修を実施する。
- 県衛生研究所で VNTR をルーチンに行い、分子疫学調査体制を確立する。

(3) 国:

- 医師会、精神病院協会、一般向けに結核対策に係る研修、講演会を実施し、普及啓発のための予算を確保する。
- 保健所医師、保健師、その他職種に対する結核対策、結核集団発生対策に係る研修を実施する。
- 地方衛生研究所で VNTR をルーチンに行い、分子疫学調査体制を確立するための予算確保をする。

お疲れ様でした!!!

謝辞) 本事例集は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)感染症実用化研究事業、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(班長:結核研究所所長石川信克、課題番号 17fk0108114h0001)の補助を得て作成した。

本事例の作成には、田坂雅子(神奈川県衛生研究所)及び太田正樹(結核研究所)が携わった。また、研修資料としての試行には神奈川県、横浜市等の職員のご協力を得た。厚く御礼を申し上げます。