

原 著

ファージ型別を利用した家族内結核の感染源追求

第2編 家族内結核症の感染源の追求

北 原 康 平

長崎大学医学部第2内科

(主任 箆島四郎 教授)
(指導 原 耕平 助教授)

受付 昭和 47 年 9 月 28 日

STUDIES ON THE IDENTIFICATION OF INFECTION SOURCE
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS IN FAMILY USING
BACTERIOPHAGE TYPES AS A MARKER*

2. Studies on the Source of Infection in Family

Kohei KITAHARA

(Received for publication September 28, 1972)

Many studies to determine the source of infection of pulmonary tuberculosis were reported by using the primary drug resistance, and some cases which were caused likely by exogenous reinfection were reported. To overcome difficulties in determining the source of infection, a trial was made by using the phage type of *M. tuberculosis*. The phage type of the strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in the same family was examined. Method of phage typing; About 0.5 mg of semi-dried isolated strains in 0.5 ml of saline and 3ml of RVA were poured over a plate of 20ml of solidified RVA medium. After incubation at 37°C for three days, 0.01 ml of phage suspensions containing 1×10^4 and 1×10^3 / ml were spotted. After additional incubation at 37°C for another 11 days, the degree of lysis was recorded. Final reading was classified as BK₁-Type, D34'-Type and DX-Type.

1) The frequency distribution of phage types for the strains isolated from 130 patients in Nagasaki, Japan, 30 patients in Niigata, Japan, and 37 patients in Kenya was examined. In Nagasaki, 24 strains (18.5%) belonged to the BK₁-Type; in Niigata six strains (20%) and in Kenya two strains (5.4%) belonged to this type. This type was found more frequently in Japan than in Kenya. On the contrary the number of strains belonging to DX-Type was four (3.1%) in Nagasaki, none in Niigata and twelve (32.4%) in Kenya. Similarly the strains belonging to D34'-Type were only one in Japan but seven in Kenya.

2) The phage type of 39 strains isolated from 39 patients with pulmonary tuberculosis in 19 families was investigated to examine whether pulmonary tuberculosis in a family was an intrafamily infection. Except two families, the phage type of strains isolated from tuberculous patients in the same family was the same. Four cases belonged to the

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 7, Sakamoto, Nagasaki 852 Japan.

BK₁-Type, one case was DX-Type and twelve cases were not typable.

The husband of family No. 7 had died of pulmonary tuberculosis in 1961, after expectorating tubercle bacilli in the house where all his family members lived together. His wife got pulmonary tuberculosis in 1962. From that time to now, the culture of her sputum for tubercle bacilli has been continuously positive. The year of on-set of disease of her son was 1964 and that of her daughter was 1965. The phage type of the mother, her son and her daughter were all DX-Type. Since the number of strains belonging to DX-Type is very rare, intra-family infection was strongly suspected when strains isolated from tuberculous patients in the same family showed the same DX-Type as in the case of family No. 7.

In the case of family No. 10, the husband was under administration of antituberculous drugs, such as SM, PAS, INH, KM, TH and CS since 1967, and his strains became resistant to these drugs. When his wife got tuberculosis in 1970, the strains isolated from her showed same drug resistance and same phage type as her husband's. They were living at that time on a little island sparsely populated, and there were no neighbours with tuberculosis according to the investigation of the Health Center. Most likely the source of infection was her husband.

In the case of family No. 3, the mother got tuberculosis in 1964, and her son lived together with her. His tuberculin reaction became positive for the first time in 1966, and he got tuberculosis in 1970. Phage type of the mother was BK₁-Type but that of her son was not typable in repeated examination of phage typing. Since the phage types were not the same, it is clear that this was not a case of intra-family infection.

In the case of family No. 4, the mother got pulmonary tuberculosis in 1937 before her son's birth, the tuberculin reaction of her son became positive in 1960, and he got tuberculosis in 1969. The phage type of the mother was not typable and that of her son was BK₁-Type. Accordingly, this case could not be interpreted as intra-family infection.

It is concluded that phage typing can be regarded as very useful for determining the source of infection, and that pulmonary tuberculosis in family is not always the result of intra-family infection.

はじめに

肺結核症の感染源を推定^{1)~12)}する試みは、特に初回耐性菌感染の研究分野からなされている。初回耐性菌感染の頻度は年次的に増加していないことを教室の石川¹³⁾が述べ、その理由についての独自の見解を石崎¹⁷⁾が述べたが、これらの検討中各個的には初感染発病学説では説明できないような再感染を疑わしめる症例もあることが報告されるに至つた^{1)~9)}。

初回耐性菌感染の患者における感染源の推定は、家庭、職場の環境や周囲の結核患者の状況、ツベルクリン反応の陽転時期などを参考として行われるが、排出された結核菌の面からは、一般的にナイアシントテストおよび耐性検査が行われているのみで、あまり注意が払われていない。著者は人型結核菌をより正確に分類する意味から、ファージ感受性に依じてこれを型別し、上記の環境

因子はもちろん菌の面からも追求してみることを試みた。

すでに Baess¹⁴⁾および徳永ら¹⁵⁾は、同一家族あるいは同一集団において排出結核菌のファージ感受性が類似していた症例を報告している。

人型結核菌のファージ型別の手技、頻度、再現性などについてはすでに第1編に述べたが、これらの成績をもとにして、著者は独自のファージ型別法を考案し、以下の実験に応用した。

研究方法

1) ファージ型別法

ファージ型別の手技は、第1編に述べた方法で行つた。すなわち RVA 平板上で被検菌液(湿菌量 1 mg/ml) 0.5 ml と RVA 軟寒天 3.0 ml を混和し、固化後3日間 37°C で培養後、BK₁, D 34' および DX ファージ液を

約 100 コおよび 10 コのファージ粒子数になるようにスポットし、14 日目に判定を行つた。この際、10 コのファージ粒子でも溶菌する菌株を highly susceptible, 100 コのみで溶菌するものを intermediate とし、100 コでも溶菌しない菌株を less susceptible とした。それぞれのファージに対して highly susceptible の菌株を、それぞれファージ型が BK₁ 型, D 34' 型, DX 型と表現し、それぞれのファージに対して intermediate および less susceptible の菌株をその他の型とした。

2) 家族内感染例の材料の採取

同時に 2 人以上の開放性の結核患者を有する家族を探す目的で、長崎県下の各療養所および保健所の協力を得て、書面上 32 の家族内結核症例を見出した。これらの症例から菌株を得るために、受診施設および患者の家庭を訪れたが、同一家族内で 2 人以上の排菌患者を有する症例は 7 家族しか得られなかつた。

そこで、300 ベッド以上を保有する国立の結核療養所に、家族内結核症例よりの菌株分与を依頼したところ、国内 14 施設の病院、療養所から 19 家族、39 株の送付を受けたので、これを研究対象株とした。それぞれの家族の病歴については、各施設の担当医よりの資料に基づいて検討した。

3) 抗結核剤に対する耐性検査

耐性検査は、小川培地に生じた被検菌の 1 コロニーをデュボス培地に接種し、7 日間 37°C で培養後、この上清を 0.1 ml ずつキルヒナー半流動寒天耐性培地に接種し、14 日目に判定した。SM, PAS, INH, KM, TH, CS, VM, EB, CPM, RFP について耐性検査を行つたが、耐性の限界は、SM 10, PAS 1, INH 1, KM 10, TH 20, CS 40, VM 10, EB 10, CPM 10, RFP 1 mcg/ml とし、これ以上の値をもつて耐性と判定した。症例 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 10b は未治療の時点で耐性検査を行っていたが、その他の症例では、治療開始後の菌で耐性検査を行つた。

4) ナイアシンテスト

小川培地全面に発育した被検菌上に、沸騰水約 1.5 ml を注ぎ振盪し、5 分間水平に静置する。この液の 0.2 ml を 2 本の小試験管にとり、3% ベンチジン・エタノール液 0.1 ml を加えた。この中の 1 本を対照とし、他の 1

本に 10% 臭化シアン水溶液 0.1 ml を加え振盪し、5 分間静置後判定を行つた。

判定は

陰性：対照と同じ白色沈殿

疑陽性：わずかに桃色がかつた沈殿

弱陽性：明らかな薄桃色の沈殿

強陽性：濃い桃色に着色した沈殿

とした。

ケニアより郵送された菌株中の 3 株と、日本での分離株中の 4 株に、ナイアシンテスト陰性の株があつたので、これらは対象から除外した。

5) 結核菌ファージ型の分布の調査方法

同一家族内の結核患者株のファージ型別が一致しても、その型別の頻度がまれなものか多いものかにより、意味づけが異なると考えたので、長崎で分離された結核患者株 130 株と、新潟で分離された 30 株、ケニアで分離された 37 株について、それぞれのファージ型別の頻度を調べた。これらの菌株はいずれも同一時期（昭和 46 年 1 月～5 月）に採取されたもので、上期のような方法に基づいてそのファージ型を BK₁, D 34', DX および NT に型別した。

研究成績

1) 結核菌のファージ型の地域別分布頻度

長崎で肺結核患者から分離された 130 株（長崎群）、国立新潟療養所田村博士から分与された 30 株（新潟群）とアフリカケニア国で分離された 37 株（ケニア群）について、ファージ型別を行い、その成績を表 1 に示した。

BK₁ 型は、長崎群では 130 株中 24 株（18.5%）、新潟群 30 株中 6 株（20.0%）、ケニア群 37 株中 2 株（5.4%）で、BK₁ 型は長崎群および新潟群ともに約 20% であつたが、ケニア群では 5.4% と低い頻度であつた。

DX 型についての各群の頻度をみると、長崎群 130 株中 4 株（3.1%）、新潟群 0 株、ケニア群 37 株中 12 株（32.4%）であり、長崎群および新潟群は低率であつたが、ケニア群が高い頻度の傾向を認めた。

次に同じ株について、DX ファージの代りに D 34' ファージを用いてファージ型別を行つてみると、D 34' 型

Table 1. Geographic Distribution of M. Tuberculosis Based on Phage Typing

| Phage type | Nagasaki | Niigata | Kenya | Total |
|-----------------------|-------------|------------|------------|-------|
| BK ₁ -Type | 24 (18.5%) | 6 (20.0%) | 2 (5.4%) | 32 |
| DX-Type | 4 (3.1%) | 0 | 12 (32.4%) | 16 |
| (D34'-Type) | (1) | (0) | (7) | |
| Not typable | 102 (78.4%) | 24 (80.0%) | 23 (62.2%) | 149 |
| Total | 130 (100%) | 30 (100%) | 37 (100%) | 197 |

Table 2. Phage Type of Pulmonary Tuberculosis in Families

| Case | Sex | Age | Connection | The first time of positive tuberculin reaction | The year of on-set of disease | Phage type | These strains were sent by |
|-----------------|--------|-----|-----------------|--|-------------------------------|-----------------|---|
| 1 ^a | Male | 24 | Husband | 1960 | 1964 | BK ₁ | Zeshinkai Takahara Hospital |
| 1 ^b | Female | 23 | Wife | 1957 | 1971 | BK ₁ | |
| 2 ^a | Female | 51 | Elder sister | | 1942 | NT | Kugayama Hospital |
| 2 ^b | Female | 39 | Younger sister | | 1947 | NT | National Nagasaki Sanatorium |
| 3 ^a | Female | 55 | Mother | | 1964 | BK ₁ | Goto General Hospital |
| 3 ^b | Male | 18 | Son | 1966 | 1970 | NT | |
| 4 ^a | Female | 47 | Mother | | 1937 | NT | National Nagasaki Sanatorium |
| 4 ^b | Male | 21 | Son | 1960 | 1969 | BK ₁ | |
| 5 ^a | Male | 55 | Father | | 1968 | NT | National Nagasaki Sanatorium |
| 5 ^b | Male | 22 | Son | 1955 | 1969 | NT | |
| 6 ^a | Female | 50 | Mother | | 1968 | NT | National Nagasaki Sanatorium |
| 6 ^b | Female | 23 | Daughter | 1961 | 1969 | NT | |
| 7 ^a | Female | 55 | Mother | | 1962 | DX | National Kinki Central Hospital |
| 7 ^b | Female | 25 | Daughter | | 1965 | DX | |
| 7 ^c | Male | 22 | Son | 1960 | 1964 | DX | |
| 8 ^a | Female | 51 | Mother | | 1954 | NT | National Kinki Central Hospital |
| 8 ^b | Female | 23 | Daughter | | 1970 | NT | |
| 9 ^a | Male | 51 | Father | | 1961 | BK ₁ | National Shibushi Sanatorium |
| 9 ^b | Male | 22 | Son | 1958 | 1970 | BK ₁ | |
| 10 ^a | Male | 57 | Husband | | 1967 | BK ₁ | National Iki Sanatorium |
| 10 ^b | Female | 46 | Wife | | 1970 | BK ₁ | |
| 11 ^a | Male | 61 | Husband | | 1970 | NT | National Nagasaki Sanatorium |
| 11 ^b | Female | 60 | Wife | | 1968 | NT | |
| 12 ^a | Female | 74 | Grandmother | | 1960 | BK ₁ | National Akasaka Sanatorium |
| 12 ^b | Female | 16 | Granddaughter | | 1971 | BK ₁ | |
| 13 ^a | Male | 29 | Elder brother | At the time of elementary school | 1969 | NT | National Sanyo Sanatorium |
| 13 ^b | Male | 22 | Younger brother | 1960 | 1965 | NT | |
| 14 ^a | Male | 34 | Elder brother | | 1966 | NT | National Sanatorium, Chubu Chest Hospital |
| 14 ^b | Male | 31 | Younger brother | | 1967 | NT | |
| 15 ^a | Male | 54 | Father | | 1949 | NT | National Sanatorium, Chubu Chest Hospital |
| 15 ^b | Male | 28 | Son | 1951 | 1963 | NT | |
| 16 ^a | Female | 40 | Elder sister | 1942 | 1950 | NT | National Kochi Sanatorium |
| 16 ^b | Male | 30 | Younger brother | | 1951 | NT | |
| 17 ^a | Male | 37 | Husband | | 1957 | NT | National Hakodate Sanatorium |
| 17 ^b | Female | 37 | Wife | | 1954 | NT | |
| 18 ^a | Male | 37 | Father | | | NT | National Wakkanai Sanatorium |
| 18 ^b | Male | 15 | Son | | | NT | |
| 19 ^a | Female | 23 | Elder sister | | 1971 | NT | Prefectural Sasa Sanatorium |
| 19 ^b | Male | 22 | Younger brother | | 1970 | NT | |

BK₁=BK₁ Type, DX=DX Type, NT=not typable

は長崎群 130 株中 1 株 (0.8%), 新潟群 0 株, ケニア群 37 株中 7 株 (18.9%) であり, 長崎群および新潟群ともにきわめて低率であつたが, ケニア群では高頻度の傾向を認めた。(表 1 参照)

2) 家族内結核患者のフェージ型別

同一家族内に 2 人以上の開放性結核患者を有する 19 家族の 39 株について, フェージ型別および耐性検査, ナイアシンテストを行つた。

ナイアシンテストは全例陽性であつた。耐性検査の成績は, それぞれの患者が発病時の菌株で行つたものでなく, 治療開始後菌株を分与された時点で行わざるをえなかつたものもあるため, その意味づけは困難であつた。

家族内結核で分離菌のフェージ型が一致した症例は 17 症例であり, 一致しなかつた症例は 2 家族 (症例 3 および 4) であつた。このうち, 家族内結核で, いずれもが BK₁ 型であつたものは, 症例 1, 9, 10, 12 の 4 家族であり, DX 型であつたものは, 症例 7 のみであつた。それぞれの症例の, 性, 年齢, 続柄, ツ反陽転時期, 発病時期, フェージ型別, 菌株を提供された施設などを一括して表 2 に示した。

症例

特に興味ある症例について詳しく述べることにする。

A) 症例 1: 夫婦の家族内感染

i) 症例 1a について

24 歳 男性 (症例 1b の夫)

〔家族歴〕 表 3 のごとき結核の家族歴を認める。

〔職歴〕 中学校卒業後 3 年間大工をしたが, 以後, パーテンおよびパチンコ店員等転々と仕事を変えている。

〔既往歴〕 昭和 43 年 6 月, 症例 1b と結婚する。タバコは 18 歳から 1 日約 10 本。酒はウィスキーを月 1 本。

BCG 接種は 12 歳, ツ反陽転は昭和 35 年。

〔現病歴〕 昭和 39 年 9 月, 左胸膜炎にて 4 カ月入院治療を行つた。退院時, レ線上陰影はなかつたが, 昭和 43 年 12 月に 6 回咯血があつて, 6 カ月間の化療を受けた。昭和 45 年 6 月再入院。

〔入院時病型〕 C₂Kz

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, KM, TH, CS, VM, EB, CPM, RFP に感受性。

〔フェージ型〕 BK₁ 型

ii) 症例 1b について

23 歳 女性 (症例 1a の妻)

〔職歴〕 昭和 40 年に高校卒業, 昭和 40 年~42 年, 化粧品会社に勤務。昭和 42 年からパチンコ店員。

〔既往歴〕 BCG 4 回 (瘢痕あり)。ツ反陽転は小学 5 年 (昭和 32 年)。

〔現病歴〕 昭和 40 年の高校卒業時および会社就職時に, 胸部レ線写真に異常はないといわれている。昭和 43 年 6 月, 症例 1a と結婚した。昭和 45 年 6 月, 発熱, 咳嗽を主訴とし受診し肺結核を指摘された。

〔入院時病型〕 C₂

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, KM, TH, CS, VM, EB,

Table 3. Family History of Case 1 a

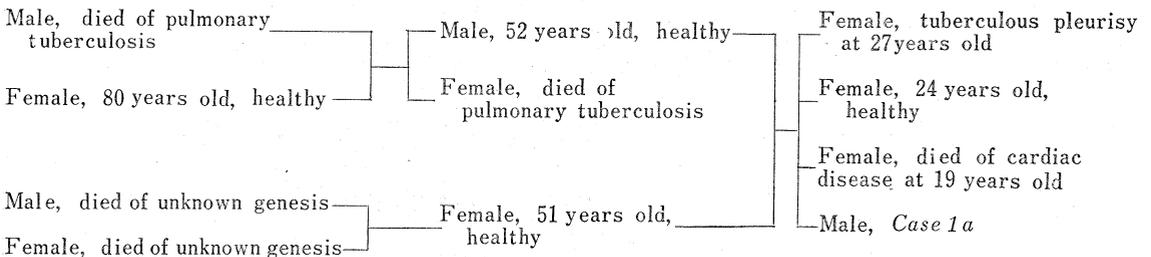
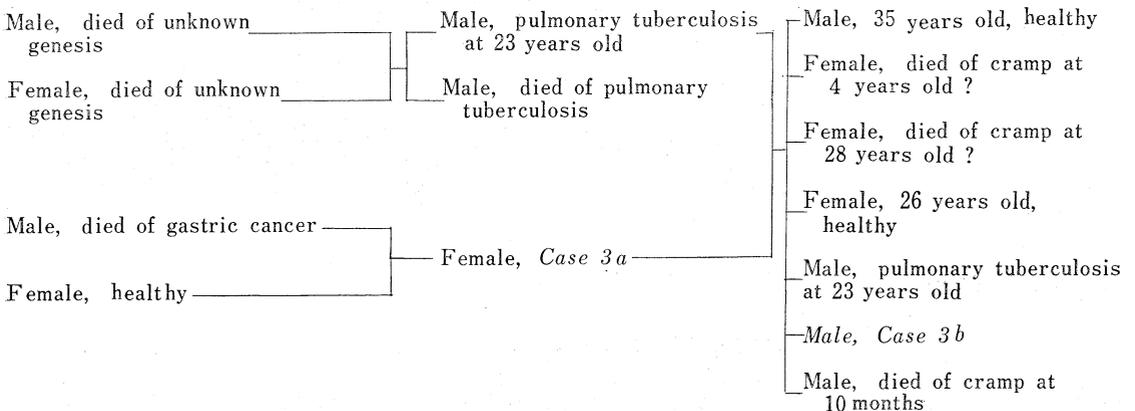


Table 4. Family History of Case 3



CPM, RFP に感受性。

〔フェージ型〕 BK₁ 型

夫が昭和35年にツ反陽転, 昭和39年発病した。夫を感染源とした場合, 妻が夫のツ反陽転する以前の昭和32年にすでにツ反が陽転していたことは, 初感染に引続く発病と考えれば説明がつかないところがある。しかし, この夫妻のフェージ型はともに BK₁ 型であった。

B) 症例 3: 母子の家族内結核

〔家族歴〕 表4にみるように結核の家族歴を有する。

i) 症例 3a について

55 歳 主婦 (症例 3b の母)

〔既往歴〕 ツ反応の陽転時期は, 不詳である。

〔現病歴〕 昭和39年9月, 症例 3b と同居中感冒様症状を認め, 某医を受診し, 肺結核の診断を受けた。

〔入院時病型〕 B₂Kb₂Kb₃

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, KM に耐性, TH, CS, VM, EB, CPM, RFP に感受性である。

〔フェージ型〕 BK₁ 型

なお, 本症例の夫は 20 余年前に肺結核に罹患しているが, 以後レ線所見は安定し, 排菌はみられないといわれている。

ii) 症例 3b について

18 歳 男性 (症例 3a の三男)

〔既往歴〕 ツ反応は昭和 41 年に陽転。

〔現病歴〕 昭和 45 年の学校検診で肺結核を指摘された。当時, 呼吸器症状は何もなかった。

〔入院時病型〕 B₂

〔耐性検査〕 入院時, SM, PAS, INH, KM, TH, CS, VM, EB, CPM, RFP に感受性。

〔フェージ型〕 NT 型

この症例は, 濃厚な結核の家族歴を有する。母が結核に罹患し, 治療中にその子供のツ反が陽転し発病すれば, 当然母が感染源であると一般的には考えるが, 母子

のフェージ型は異なっていた (フェージ型別は三十数回行つてみたが, いずれも同一の成績)。なお子供の菌株はいずれの薬剤にも感受性であった。

C) 症例 4: 母子の家族内結核

〔家族歴〕 家族歴は表5に示したが, 患者2名を除けばほとんど結核の既往を有するものはなかった。

i) 症例 4a について

47 歳 主婦 (症例 4b の母)

〔既往歴〕 昭和 12 年に左側湿性胸膜炎といわれて治療を行つたことがあるが, ツ反応は不明。昭和 20 年 3 月結婚した。昭和 25 年肺結核に罹患し, 気胸療法を3回受けた。

〔現病歴〕 昭和 40 年, 咳嗽, 血痰を主訴として入院した。

〔入院時病型〕 F 型

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, KM に耐性。TH, CS, VM, EB, CPM, RFP に感受性。

〔フェージ型〕 NT 型

ii) 症例 4b について

21 歳 男性 (症例 4a の三男)

〔既往歴〕 BCG を小学1年, 2年, 3年, 4年に接種する (瘢痕あり)。ツ反陽転は小学5年で, 以後現在までツ反は常に陽性といわれている。

〔職業歴〕 高校卒業後調理師として生計をたてていた。

〔現病歴〕 昭和 44 年 12 月, 感冒様症状のため某医を受診したところ, 肺結核といわれて入院した。咳嗽, 咯痰, 発熱を軽度に認めるのみ。

〔入院時病型〕 B₂Kb₂

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, KM, TH, CS, VM, EB, CPM, RFP に感受性。

〔フェージ型〕 BK₁ 型

本症例は母と子の結核で, 母は子供の出生前からす

Table 5. Family History of Case 4

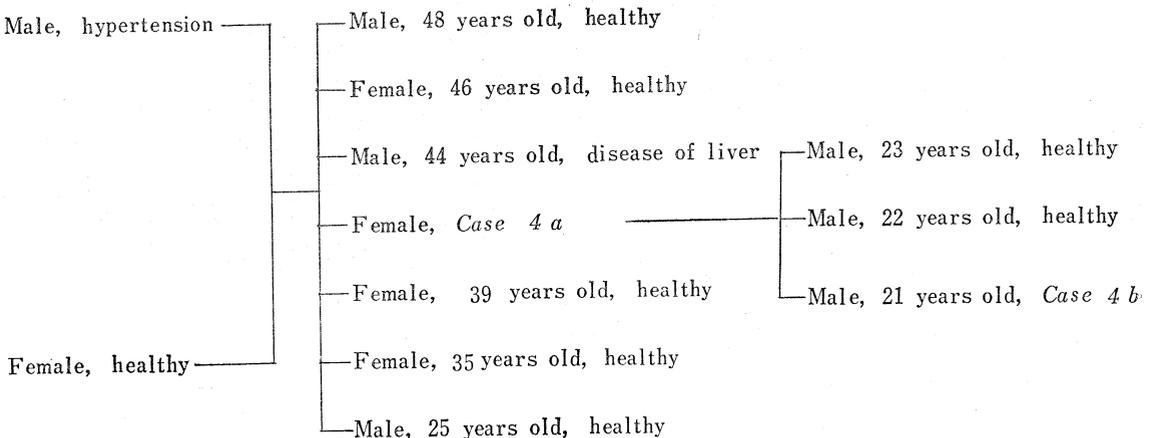
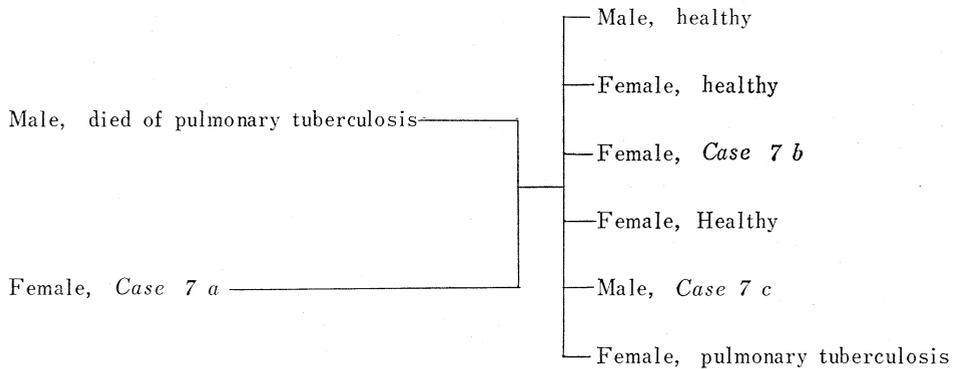


Table 6. Family History of Case 7



に肺結核に罹患していた。しかし子供は10歳時にツ反陽転し、19歳で発病。母子のフェージ型は異なっていた。

D) 症例7: 母, 次女, 長男の家族内結核

〔家族歴〕 表6に見るように濃厚な結核の家族歴を有する。

i) 症例7aについて

55歳 女性 (症例7b, 7cの母)

〔既往歴〕 夫は昭和37年に肺結核に罹患し、通院加療していたが、昭和45年に肺結核のため死亡した。この夫と昭和36年に同居したことがある。

〔現病歴〕 昭和37年に肺結核と診断され通院治療をしたが、排菌が持続するため、昭和44年11月入院。

〔入院時病型〕 F型

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, KM, CS, EB, VM, CPMに耐性, TH, RFPに感受性。

〔フェージ型〕 DX型

ii) 症例7bについて

25歳 女性 (症例7aの次女)

〔現病歴〕 昭和40年9月、発熱、咳嗽、喀痰を主訴として受診し、肺結核症の診断のもとに約2年間入院治療を受けて、菌が陰性化した。その後1年間通院治療を受けたが、その後は治療を受けずに放置。昭和46年2月15日再発、かなりの呼吸不全を伴って入院したが、昭和46年3月18日死亡。

〔入院時病型〕 F型

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, CSに耐性を認めるも, KM, TH, VM, EB, CPM, RFPに感受性。

〔フェージ型〕 DX型

iii) 症例7cについて

22歳 男性 (症例7aの長男)

〔既往歴〕 ツ反応は昭和35年すでに陽性であった。BCG痕なし。

〔現病歴〕 昭和39年中学校検診にて肺結核を指摘され、以後4年間通院治療 (SM, PAS, INH) を受けた。

昭和43年12月、血痰のため受診し、再治療を開始した (INH, CS, EBを約1年)。昭和45年になつて自分で治療を勝手に中止した。しかし昭和46年3月23日再び増悪をきたし入院した。

〔入院時病型〕 C₂KzKz

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, CS, EBに耐性。KM, TH, CPM, VM, RFPに感受性。

〔フェージ型別〕 DX型

本症例は、母・娘・息子の家族内結核である。160株の日本で分離された結核菌株中に、DX型の株はこの3株を除けば1株しか認めなかつたことから、フェージ型でみる限り、この症例は家族内で感染を起したものと考へたい。

E) 症例9: 父子の家族内結核について

i) 症例9aについて

51歳 男性 (症例9bの父)

〔既往歴〕 ツ反陽転は不詳。

〔現病歴〕 発病は昭和36年ごろで、感冒様症状を認め、昭和44年10月24日入院した。

〔入院時病型〕 F型

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH耐性, KM, TH, CS, VM, EB, CPM, RFPに感受性。

〔フェージ型〕 BK₁型

ii) 症例9bについて

22歳 男性 (症例9aの息子)

〔既往歴〕 BCG歴は不詳。ツ反陽転は昭和34年ごろ。

〔現病歴〕 発病は昭和45年4月で軽度の咳嗽、喀痰、易疲労感の症状あり。昭和46年5月18日入院。

〔入院時病型〕 F型

〔耐性検査〕 (昭和46年5月20日の分離株) SM, PAS, INH耐性。KM, TH, CS, VM, EB, CPM, RFPに感受性。

〔フェージ型〕 BK₁型

本症例は父子の肺結核で、フェージ型はBK₁型で互

いに一致していた。

F) 症例 10: 夫婦の家族内結核

i) 症例 10a について

57 歳 男性 (症例 10b の夫)

〔家族歴〕 同胞 4 人, 末弟が昭和 26 年に肺結核で死亡。

〔現病歴〕 昭和 40 年ごろから喘息様の症状があり, 昭和 42 年 1 月虫垂炎の手術後黄疸が出現した。その折胸部レントゲン写真で結核を指摘された。しかしながら, 化療せずに放置。昭和 42 年 5 月 8 日結核菌の排出があり, 入院した。SM, PAS, INH と KM, TH, CS および INH, EB 療法を行うも, 昭和 46 年 6 月までには陰性化せず。

〔入院時病型〕 C₂Ky₃

〔耐性検査〕 SM, PAS, INH, KM, TH, CS に耐性。VM, EB, CPM, RFP に感受性。

〔ファージ型〕 BK₁ 型

ii) 症例 10b について

46 歳 女性 (症例 10a の妻)

〔現病歴〕 昭和 45 年 11 月末から, 咳嗽, 喀痰が持続し, 昭和 46 年 4 月 15 日に肺結核を指摘され, 入院して SM, PAS, INH の化療を開始した。

〔入院時病型〕 B₁Ka₃

〔治療前の耐性検査〕 SM, PAS, INH, KM, TH, CS に耐性, VM, EB, CPM, RFP に感受性。

〔ファージ型〕 BK₁ 型

夫は昭和 42 年に発病し, SM, PAS, INH, KM, TH, CS の化療を受けて, これらの薬剤に耐性を有している。妻が昭和 45 年に発病した時点で SM, PAS, INH, KM, TH, CS に未治療耐性を有し, かつファージ型がともに BK₁ 型であった。某離島の比較的行動半径が狭い地域に生活しており, 保健所の住民検診においても排菌患者がいなかったこと, 夫 (症例 10a) が, 入院中にも折々自宅で寝食をともにしていたことなどから, 夫を感染源とする家族内感染の例と考えたい。

考 案

結核菌の地理的分布について Bates および Mitchison⁶¹⁾ は, 結核菌を DS6A のみに溶菌される菌群 (A 型), DS6A および GS4E の作用を受ける菌群 (B 型) DS6A, GS4E・D34 に感受性の菌群 (C 型) と 3 型に分けて調査した。この分類では, DS6A の溶菌範囲が広いので, 実際には, GS4E と D34 に対する感受性の程度により B 型と C 型の 2 型に分けることになると考えられる。この成績によると, 英国, マドラス, ホンコン, ロードシアの結核菌の分布は, C 型は非常に少なく集計から除外しているものの, 英国株は大部分が A 型または B 型で, マドラス, ロードシア, ホンコンは大部分が A

型であったと述べている。このような疫学上の問題は文献でもほとんどみられないが, ファージ型別が確立した段階でこれを世界的視野で行うなら, きわめて興味ある分布状況が得られるかもしれない。

著者は第 1 編で述べた人型結核菌のファージ型別法を用いて, 結核の多い長崎地方と結核の最も少ない新潟地方, それに日本人との交流はほとんどないケニアで分離された結核菌を型別した場合のような割合を占めるかをまず検討した。なぜなら, このような調査は, 第 2 編の主目的である家族内での肺結核患者の感染源を追求する場合にも, それぞれのファージ型の頻度を知っておかなければ意味づけが困難だからである。その結果, 長崎および新潟では BK₁ 型が 18~20% であるのに対して, ケニア株では 5.4% と BK₁ 型の頻度が少ない傾向を認めた。DX 型は長崎で 3.1%, 新潟で 0% と低率ないしは皆無であるのに対して, ケニア株では 32.4% と高い頻度を示した。DX 型と同様 D34' 型も, 長崎で 0.8%, 新潟 0% と非常に低率であったのに対して, ケニアでは 18.9% と高頻度であった。すなわち長崎および新潟では, BK₁ 型が比較的多く DX 型や D34' 型が低率であるのに対して, ケニアでは, BK₁ 型が少なく DX 型および D34' 型が多かった。

長崎は, 結核の罹患率からみるとわが国で最も高い地方であり, 新潟は反対に最も低い地方であるが, ファージ型別の頻度が酷似していたことは, 結核の罹患率とファージ型別の間にはそれほど相関がみられなかつたことになり, 日本国内におけるファージ型の頻度はほとんど同一とも考えられるので, 今後各地方における分布を一応検索する必要があると考えている。

DX 型あるいは D34' 型は, 長崎株と新潟株で, それぞれきわめて低率であったことは, もしこの株が家族内の感染でみられたとき, 感染源の推測にきわめて有用であることを推察させる。

上記のような, 予備的知識に基づいて, 家族内結核の感染がどのような経路を通つて起つているかを次の 2 点を中心に結核菌のファージ感受性面より追求してみたのである。すなわち,

- 1) 同一家族内に 2 人以上の結核患者が存在した場合, これらはすべて家族内感染と考えてよいか,
- 2) ツベルクリンが陽転している人に, さらに明らかに再感染と考えられるような症例が存在するかどうか, である。

このような目的の検討に適した家族内でしかも排菌がみられた家系の 19 家族について, ファージ型を中心に研究を行つたのであるが, 特にその中で注目すべき症例について考察を加える。

症例 3 は, 母子の家族内結核で, 母が昭和 39 年 9 月に発病し, 同居している息子が昭和 41 年にツ反陽転し,

昭和45年に発病した。家族歴にも結核患者が多発しているが、フェージ型は異なっており、母が息子の感染源とは考え難かつた症例であつた。症例4は同じく母子の家族内結核であるが、母が昭和12年に胸膜炎に罹患し、昭和25年に肺結核となり、息子が昭和35年にツ反陽転、昭和44年に発病した。しかしこの症例でもフェージ型が異なることから、母が息子の感染源であると考え難かつた症例である。

これら2症例のごとく、母子の家族内結核であつても、フェージ型からみると家族間で感染したとは考え難い症例が見出された。このことは、耐性菌感染の研究で感染源を追求する場合にも、特に留意しなくてはならない事項と考えている。

次にフェージ型が一致した場合は、家族内結核の感染状況をいかに考えればよいだろうか。

前述のように肺結核患者の79%は、NT型のフェージ型の結核菌を排出しており、残りの21%をBK₁型(18%)、DX型(3%)が占めている。したがって同一家族内結核患者のフェージ型が、いずれもNT型であるときはその意味づけは困難であろうが、BK₁型であれば比較的、さらにDX型であればかなりの確実性をもつて、家族内の感染であるとの考えに及んでよい。もちろんこの場合、他の諸状況も参考にするのがよい。症例10はいずれもフェージ型がBK₁型で、夫と妻の耐性パターンがKM、TH等の初回耐性を有することなど共通していることから、夫が妻の感染源であると考えたい症例であり、症例7は母、娘、息子の家族内結核でいずれもがDX型のフェージ型であつた。

すなわち家族内結核ないしは初回耐性菌感染の研究面において、家族内環境や感染の機会などの疫学的背景因子のほか、菌の面からは従来のナイアシントテストによる人型菌の確認、耐性パターンのほかにフェージ型別を利用することもきわめて有用な方法であることを強調したい。現在の時点においてはフェージ型別になおいくらかの問題が残つており、今回は著者独自の方法で分類を行ったが、これらのフェージ型を利用した感染源の追求の業績はいまだ見当らず、今後大いに臨床疫学面でも活用すべきものと考えている。

結 論

家族内結核症で周囲の状況や家族歴などから感染の機

会が考えられた症例の中にも、菌の側とくにフェージ型別の面からみると必ずしも家族内感染とは考え難い症例もあることを明らかにした。

稿を終るに当たり、ご指導いただいた恩師幾島四郎教授および原耕平助教授に感謝の意を捧げるとともに、家族内結核患者の排出菌を提供下さつた高原病院(高原浩先生)、久我山病院(吉武洋海先生)、五島公立病院(塚原和彦先生)、近畿中央病院(喜多舒彦先生)、国療志布志(永山三朗先生)、国療宍岐(井上素行先生)、国療赤坂(築城栄先生)、国療山陽荘(宮内忠良先生)、国療中部病(馬場治賢先生)、国療高知(吉本五勇先生)、国療函館(後町登美男先生)、国療稚内(合田均先生)、国療東京病(小川政敏先生)、および新潟地方の菌株を分与下さつた国療新潟田村昌敏先生に深甚の感謝の意を表する。

本論文の要旨は第46および47回日本結核病学会、The Fifth International Symposium on Phage Typing of the Mycobacteriaに報告した。

文 献

- 1) 内藤益一: 日胸, 20: 12, 1961.
- 2) 豊原希一・下出久雄: 結核, 41: 247, 1966.
- 3) 岩崎龍郎: 日胸, 19: 832, 1960.
- 4) 中泉直正: 結進, 22: 94, 1958.
- 5) 岡捨己・新津泰孝・半田輝雄: 日胸, 21: 8, 1962.
- 6) 熊谷岱蔵: 医新, 1979: 3, 1962.
- 7) 中川保男: 結進, 30: 120, 1961.
- 8) 内藤益一: 日胸, 27: 534, 1968.
- 9) 結核療法研究協議会: 医新, 2064: 9, 1963.
- 10) 伊藤忠雄: 診断と治療, 45: 1089, 1957.
- 11) 岡捨己・小野俊一・玉川重徳: 日胸, 26: 241, 1967.
- 12) 大黒敏雄・岩崎龍郎・鳥尾忠男・近藤角五郎・黒丸五郎・新津泰孝・最上修二・福島清・清水寛・塩沢精一・重松逸造・山下英秋・小松裕・日比野進・杉山浩太郎・岡頓一男・河盛勇造・幾島四郎: 日胸, 26: 224, 1967.
- 13) 石川寿: 長崎医学会雑誌, 41: 709, 1966.
- 14) Baess, I.: Acta Path. Microbiol. Scand., 76: 464, 1969.
- 15) Tokunaga, T.: Amer. Rev. Resp. Dis., 97: 469, 1968.
- 16) Bates, J.H., Mitchison, D.A.: Amer. Rev. Resp. Dis., 100: 189, 1969.
- 17) 石崎驍: 長崎医学会雑誌投稿中.