

原 著

再感染発病が示唆された建設作業宿舎内の結核集団発症

¹倉澤 卓也 ¹佐藤 敦夫 ¹中谷 光一 ¹池田 雄史
¹吉松 昭和 ¹池田 宣昭 ²井上 哲郎 ³金井 廣一

¹国立療養所南京都病院呼吸器科, ²天理よろづ相談所病院呼吸器内科,
³京都府宇治保健所

AN OUTBREAK OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE DORMITORY OF
 CONSTRUCTION LABORS SUSPECTED TO HAVE BEEN DUE TO
 EXOGENOUS REINFECTION

^{1*}Takuya KURASAWA, ¹Atsuo SATO, ¹Koichi NAKATANI, ¹Takashi IKEDA,
¹Harukazu YOSHIMATSU, ¹Nobuaki IKEDA, ²Tetsuro INOUE,
 and ³Koichi KANAI

^{1*}*Division of Respiratory Medicine, National Minami-Kyoto Hospital, ²Division of Respiratory Medicine,
 Tenri Hospital, ³Kyoto Prefectural Uji Public Health Center*

We report an outbreak of pulmonary tuberculosis (TB) in a dormitory of construction labors, and this outbreak is suspected to have been caused by exogenous reinfection, based on the restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis and other findings.

After a patient entered our hospital with active TB, 12 new other patients were discovered by contacts examination. These patients lived together in the same dormitory. They were all male and single, and were aged from 43 to 63 years old. Except one patient (No.3) previously treated for TB for three months about 2 years ago and was suspected to be the index case of this outbreak, 12 other patients did not have a medical history of TB.

The bacilli cultured from 11 patients (No.1-11) were tested by RFLP analysis, three patterns were identified, and the fingerprints from 9 patients (No.1-9) were identical, and the patterns of incomplete resistance of some antituberculous drugs were quite similar between No.1-9 and No.12 and between No.10 and No.13, respectively.

The locations of the main lesions of TB on chest X-ray pictures were the apico-posterior segments of bilateral upper lobes. No signs suspected to indicate primary tuberculosis were detected.

Considering the rate of tuberculous infection in Japan among the middle age and above as well as the identical RFLP results, most of patients in this outbreak except the index case No.3 were suspected to have TB due to the exogenous reinfection.

*〒610-0113 京都府城陽市中芦原11

* 11, Naka-Ashihara, Joyo-shi, Kyoto 610-0113 Japan.
 (Received 2 Sep. 1999 / Accepted 14 Feb. 2000)

Key words : Pulmonary tuberculosis, Outbreak, Reinfection, RFLP analysis, Elderly group

キーワードズ : 肺結核症, 集団発症, 再感染発病, RFLP分析, 高齢者

はじめに

結核症の発症様式は細胞性免疫の獲得前の初感染に引き続いて発症する初感染結核症と細胞性免疫が獲得された後に発症する慢性（二次）結核症に区分される。また、慢性肺結核症の真の発症原因はいまだ不明であるが、初感染に引き続き惹起される微少血流散布により肺内に散布された微量の菌が生き続け（生残菌）、全身的あるいは局所的な細胞性免疫能の破綻に伴って、生残菌が再活性化し発病に至る「既感染巣からの再燃性発病」によるとされ¹⁾、細胞性免疫能が極度に低下した AIDS などの immunocompromized hosts²⁾を除き、再感染に続発する発病は稀と考えられている¹⁾。

今回、著者らは某建築会社の共同宿舎内で発生した結核集団発症で、菌の restriction fragment length polymorphism analysis³⁾（以下 RFLP 分析と略す）を行い、臨床経過の所見と併せ、再感染発病が強く示唆された事例を経験した。この集団発生事例を報告するとともに、再感染発病の要因について検討した。

対 象

1997年1月10日、かねてより結核患者が散発していた某建築会社の宿舎に起居する作業員が咳嗽と血痰を主訴に本院を受診、肺結核症と診断され入院した（No.1）。当事業所では採用時の検診や定期検診は施行されておらず、所管保健所の強力な指導のもとに、同宿舎の居住者90名の定期外検診が精力的に行われ、同年3月末までに胸部単純正面像にて異常陰影の認められた11人が本院を受診し、不活動性と判定された2例を除く9例（No.2~8, 10, 11）が活動性肺結核症と診断され入院した。さらにその後、同年5月、11月に当初は異常なしと判定された各1例（No.9, 12）が発症し、翌年の8月には新たに3名が検診にて要精査となり入院、このうち1例（No.13）が排菌陽性であった。これら排菌が陽性であった13例を今回の検討対象とした（Table 1）。

対象症例は全例男性で、年齢は43歳から67歳である（40歳代6例、50歳代4例、60歳代3例）。2例（No.10, 13）に胃切除の既往歴があり、4例（No.8, 10, 12, 13）に糖尿病の合併が認められたが、HIV抗体は全例陰性

Table 1 Patients' Profiles

No.	Sex	Age	PH*	Compli.**	CC***	Admission
1	M	60	N	N	cough, bloody sputum	10/Jan/'97
2	M	50	N	N	cough, sputum, fever	10/Mar/'97
3	M	46	TB	N	cough, DOE, BW loss	11/Mar/'97
4	M	67	N	N	cough, sputum, BW loss	11/Mar/'97
5	M	48	N	N	health examination	21/Mar/'97
6	M	53	N	N	cough, DOE	25/Mar/'97
7	M	50	N	N	cough	27/Mar/'97
8	M	46	N	DM	health examination	07/Apr/'97
9#	M	46	N	N	anorexia, BW loss	15/May/'97
10	M	62	GR	DM	cough, sputum	21/Mar/'97
11	M	43	N	N	health examination	25/Mar/'97
12#	M	56	N	DM	chest pain, BW loss	13/Nov/'97
13#	M	45	GR	DM	health examination	07/Aug/'98

*PH; past history : N; nothing in particular, TB; pulmonary tuberculosis, GR; gastrectomy

**Compli.; complication : N; nothing in particular, DM; diabetes mellitus

***CC; chief complications: DOE; dyspnea on efforts, BW loss; body weight loss

Any active lesion was not detectable on the chest roentgenogram at first examination.

であった。なお、約2年前に3カ月間の入院・化学療法歴を有する1例(No.3)を除き、他の12例はすべて初回治療例である。また、無症状の発見例は4例(No.5, 8, 11, 13)で、他の9例には発見時、咳嗽、喀痰などの種々の自覚症状が認められた。

結 果

(1) 生活歴 (Table 2)

入院時、No.9の1例を除く12例は独身で、全例単身生活者である。全例が宿舎入居前までに居住地や職業を転々と変えている。そして、その期間に長短はあるが、結核の高度汚染地区とされる大阪の“A”地区の居住歴が6例に認められ(No.2~4, 6, 10, 11)、同地区居住歴が明らかでない例は2例(No.7, 8)のみであった。また、現宿舎の居住期間は不明の3例(No.2, 12, 13)を除き、1年半から10年間である。仕事は屋外における単純肉体労働であり、就労は不規則であった。なお、宿舎は個室で、炊事場、食堂、風呂場、便所などは共用である。ただし、各患者間の接触密度の詳細は不明である。

(2) 入院時の胸部X線所見と排菌 (Table 3)

入院時の胸部X線所見では、有空洞が5例、拡がり3が1例、拡がり2が6例、胸膜炎合併が1例であり、その主な病巣部位は左S³を主病巣とする1例(No.13)を除き、すべて慢性肺結核症の好発部位とされる右上葉

S^{1,2}、左上葉S¹⁺²であった。また、1例に胸膜炎の合併を認めたが、画像上明らかなリンパ節腫大は認められなかった。喀痰中の抗酸菌は8例が塗抹陽性であり、7例(No.1~3, 6, 8, 9, 12)はGaffky 3号以上であった。

Table 2 History of Life

No.	Age	residence*	duration**	family
1	60	unknown	10 years	single
2	50	yes	unknown	single
3	46	yes	2 years	single
4	67	yes	10 years	single
5	48	unknown	3 years	single
6	53	yes	10 years	single
7	50	no	3 years	single
8	46	no	2 years	familial
9	46	unknown	6 years	single
10	62	yes	5 years	single
11	43	yes	1.5 years	single
12	56	unknown	unknown	single
13	45	unknown	unknown	single

* residence: resident history of "A" area in Osaka
 ** duration: duration of present residence

Table 3 Findings of Chest Roentgenogram and Sputum Examination for Tubercle Bacilli on Admission

No.	Age	chest roentgenogram		sputum examination	
		classification*	location of main lesions**	smear***	culture
1	60	b II 2	r-upper #	9	+++
2	50	b II 2	r-upper #	7	+++
3	46	b I 3	r-S ^{1,2} , l-S ¹⁺²	9	++
4	67	r III 1	r-S ^{1,2}	0	+
5	48	r II 1	r-S ¹	2	+
6	53	r II 1	r-S ¹	3	++
7	50	r III 1	r-S ^{1,2}	0	+
8	46	l III 1	l-S ¹⁺²	3	+++
9	46	l II 2	l-S ¹⁺²	9	+++
10	62	l III 2	l-S ¹⁺²	0	+
11	43	r III 1, Pl	r-S ^{1,2}	0	+
12	56	l II 2	l-S ¹⁺²	5	+++
13	45	l III 1	l-S ³	0	+

* classification: Gakkai's classification (I: extensively cavitory, II: cavitory, III: infiltration, r: right, l: left, b: bilateral)

** location: r-; right, l-; left

*** smear: Gaffky's grade

r-upper: caseous pneumonia of right upper lobe

Table 4 Main Laboratory Findings and Nutritional State on Admission

No.	Age	TST*	Hb* (g/dl)	Alb* (g/dl)	T-chol* (mg/dl)	lymphocyte* (/μl)	BMI**	PNI**
1	60	NT	13.2	3.5	225	2,236	22.0	46.2
2	50	NT	9.2	2.3	136	1,326	19.3	29.6
3	46	++	8.7	3.0	169	1,738	21.5	38.7
4	67	++	12.3	3.4	162	1,553	19.4	41.8
5	48	+++	14.2	4.0	242	2,265	14.3	51.2
6	53	++	14.3	3.5	196	1,478	23.7	42.5
7	50	+++	14.8	3.6	188	1,555	NT***	43.8
8	46	++	13.6	4.1	175	3,072	NT***	56.4
9	46	++	12.1	2.9	NT***	1,053	19.5	34.3
10	62	++	12.7	3.8	157	1,829	21.5	47.1
11	43	++	15.3	4.5	170	1,340	24.5	51.7
12	56	++	13.2	4.5	217	959	17.8	50.3
13	45	++	13.1	3.6	181	1,297	19.9	52.3

* TST: tuberculin skin test, Hb: hemoglobin, Alb: albumin, T-chol: total cholesterol, lymphocyte: lymphocyte counts in peripheral blood

** BMI: body mass index = body weight (kg)/height (m)², standards = 22±2

PNI: prognostic nutritional index = 10×Alb (g/dl)+0.005×lymphocyte (/μl), standards = 54.7±4.6

*** NT: not tested

なお、症例7は入院化学療法中の6カ月目に画像所見が悪化し、排菌も再び陽性となった。

(3) 入院時の主な検査所見と栄養学的指標 (Table 4)

入院時の主な検査所見の異常として、2例 (No. 2, 3) に貧血が、2例 (No. 2, 9) に低アルブミン血症が認められ、また、6例 (No. 2, 6, 9, 11~13) は末梢血リンパ球数が1,500/μl以下であった。栄養学的指標である肥満度 body mass index (BMI) と栄養学的予後指数 prognostic nutritional index (PNI)⁴⁾のうち、BMIは不明の2例 (No. 7, 8)を除く11例中6例 (No. 2, 4, 5, 9, 12, 13) が20以下で、PNIは13例中8例 (No. 1~4, 6, 7, 9, 10) が50以下であり、やせや栄養状態の悪い患者が半数以上を占めていた。なお、入院時のツベルクリン反応は未施行の2例 (No. 1, 2)を除く11例全例で中等度以上の陽性であった。

(4) RFLP 分析の結果 (Figure)

症例12, 13の2例を除く11例の入院時の分離菌を用い、RFLP分析が行われた (ただし、No. 7の再排菌時の菌のRFLP分析は行われていない)。9例 (No. 1~9) の菌は同一のパターンを呈しており、2例 (No. 10, 11) の菌は各々異なったパターンを示した。症例1~9は同一の菌に由来するものと判断した。

(5) 抗結核薬に対する感受性検査成績 (Table 5)

現行の耐性基準に対し、分離菌はすべての抗結核薬に

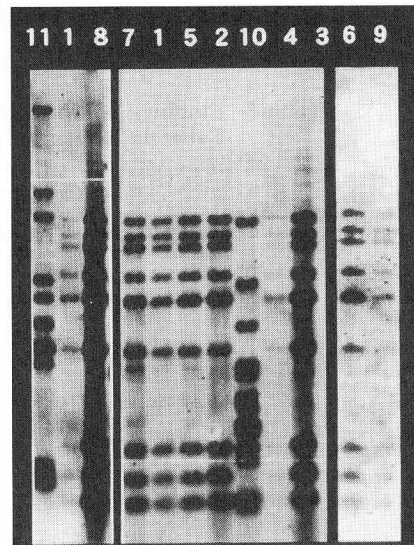


Figure Results of Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) Analysis

RFLP analyses of 9 patients (No. 1-9) are quite identical, but RFLP analyses of No. 10 and No. 11 are different each other.

Table 5 Susceptibility for Anti-Tuberculous

No.	Age	RFP*		EB*	CPM*
		5 γ	10 γ	2.5 γ	25 γ
1	60	++	+	-	+
2	50	++	-	-	+
3	46	+++	++	-	++
4	67	++	+	-	-
5	48	++	-	-	-
6	53	++	+	-	++
7	50	++	-	-	-
8	46	++	+	-	++
9	46	++	+	-	++
10	62	+	-	-	-
11	43	++	-	+	+
12	56	++	-	-	++
13	45	+	-	-	-

* RFP: rifampicin, EB: ethambutol, CPM: capreomycin

感受性を示した。しかし、基準以下の濃度に対しては全例に2, 3の薬剤に対する不完全耐性が認められた。RFLP分析で同一パターンであった9例とNo.12はrifampicin (RFP) 5 γ およびcapreomycin (CPM) 25 γ に対して極めて類似した不完全耐性を示した。異なるパターンを呈したNo.10とNo.11はそれぞれ異なる型の不完全耐性を示し、No.10とNo.13はRFP 5 γ のみに軽度の耐性が認められた。

考 察

冒頭にも述べたように、慢性肺結核症の発症は一般に既感染巣からの再燃によるとされ¹⁾、再感染発病はAIDSなどの全身的なimmunocompromised hosts²⁾を除き、極めて稀と考えられてきた¹⁾。

しかし、結核の低まん延化と社会の高齢化を背景として、薬剤耐性や剖検所見などに基づいて、再感染発病と考えられる中・高齢者の発病例がいくつか報告されている^{5)~8)}。

最近、結核菌の「指紋」ともいべき菌の遺伝子を用いた分析法 (restriction fragment length polymorphism analysis: RFLP分析) が開発され³⁾、疫学調査⁹⁾¹⁰⁾や多発する結核症の集団感染・集団発症の原因菌の調査などに応用されている^{11)~14)}。また、川田らは本法により推定されたサウナでの外来性再感染発病例を報告している¹⁵⁾。

著者らの経験した今回の集団発症事例において、

RFLP分析を施行された11例中9例が同一パターンを示し、他の2例は各々異なり、計3パターンに分類された。また、薬剤感受性試験においても、No.1~9とNo.12, No.10とNo.13は耐性基準濃度未満の濃度に対して各々極めて類似した特定の薬剤に対する不完全耐性を示した。このことからNo.1~9とNo.12, No.10とNo.13の各々の菌は極めて類似した菌であろうと推測される。

今回の集団発症ではその宿舍居住歴や不完全治療歴から重症で大量排菌が認められたNo.3を感染源とし、RFLP分析が同一であった他の8例 (No.1, 2, 4~9) を新たな感染に続発した発病、RFLP分析結果の異なる2例 (No.10, 11) は各々別の既感染発病例と考えるのが妥当と思われる (RFLP分析未施行の2例〈No.12, 13〉に関しては上述のように推測される)。

1995年におけるわが国の結核既感染率は40歳14.5%, 50歳35.1%, 60歳60.5%と推測されている¹⁶⁾。この推測値からRFLP分析が同一であった8例 (40歳代3例, 50歳代3例, 60歳代2例) の既感染者数はおよそ40歳代0.5人, 50歳代1.1人, 60歳代1.2人と推定されるが、高度まん延地区とされる大阪“A”地区の居住歴を有する6例中2例 (No.10, 11) が別の菌による発病であったことから、この集団の結核既感染率はこの推定値よりさらに高いと考えるのが妥当であり、今回の患者の多くが既感染者であった可能性が高い。

また、主な病巣が画像上、慢性肺結核症の好発部位とされる右S^{1,2}, 左S¹⁺²を含む領域に分布しており、初感染発病を示唆する所見は認められず、胸膜炎合併の1例 (No.11) も初感染発病とは考え難い画像であった。画像所見はいずれも結核に対する細胞性免疫獲得後の発病 (慢性型・二次型) を示唆するものであった。

以上述べた諸点を総合的に考慮すると、今回の集団発症は、①以前に同菌株に感染し、偶然今回同時期に発病した。②宿舍内で初感染を受け、発病した。③宿舍内で再感染を受け、発病した。の3つの発病様式が推測されるが、著者らは③の再感染発病によるものが多く含まれているのではないかと考えたい。

この再感染発病を示唆する集団発症の要因として、以下の諸点が推測される。

結核症発症の要因の1つとして、「やせ」¹⁷⁾や低栄養状態¹⁸⁾が指摘されている。今回の集団発症では全例が長期に及ぶ単身生活者であり、肥満度 (BMI) や栄養学的予後指数 (PNI) の検討で半数以上が標準値未満であり、低栄養状態であった。また、仕事は不規則な屋外単純労働であり、宿舍は個室であるが、食堂などは共用であり、かなり劣悪な生活環境下で長期間共同生活を送っていたものと推測される。各患者間の接触密度は不詳な

がら、宿舎内では濃淡の差はあれ、かなり高度な接触があったものと推測される。このような共同生活環境下において3名が個別に肺結核症を発病し、多くの同居者に高密度の再感染を繰り返す、集団発症に結果したものと考えられる。

最近、老人施設における結核集団発症も報道され、濃厚な接触下では再感染発病も起こり得ることが示唆されており、今後の結核対策において、このような集団生活者に対する結核対策の充実が望まれる。

ま と め

某建築会社宿舎内で発生した再治療の1例を含む13例の結核集団発症について報告し、再感染発病の要因について考察した。

- ① 1997年1月の第1例の入院以後、検診にて9例の排菌陽性患者が発見され、その後、同年5月、11月、翌年8月に各1例の排菌陽性患者が発見された。
- ② 11月および翌年発症の2例を除く11例の入院時分離菌を用いてRFLP分析を行い、9例が同一のパターンを示した。他の2例は各々相同性は認められなかった。
- ③ 3月の検診発見の1例は再治療例で、重症度 (b I 3) や排菌量 (喀痰塗抹 Gaffky 9号) から主な感染源と推定され、ほかはすべて初回治療例である。
- ④ 主な病巣部位は慢性肺結核症の好発部位である左右の上葉であり、リンパ節腫大などの初感染結核症を示唆する所見は認められない。
- ⑤ RFLP分析で同一のパターンを示した9例では再感染発病者の割合が多いことが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、菌のRFLP分析を実施して頂きました結核研究所・高橋光良先生に深謝致します。

文 献

- 1) 鈴木克洋：結核症の発症要因。「結核」, 第3版, 網谷良一, 泉孝英編, 文光堂, 東京, 1999, 55-58.
- 2) Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al.: EXOGENOUS REINFECTION WITH MULTIDRUG-RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH ADVANCED HIV INFECTION. NEJM. 1993; 328: 1137-1144.
- 3) 高橋光良, 阿部千代治: IS タイピング: IS 6110 をプローブとしたRFLP分析による結核菌の亜分類. 日本細菌学雑誌. 1994; 49: 853-857.
- 4) 小野寺時夫: 癌の臨床栄養. 日本医師会雑誌. 1985; 93: 1337-1342.
- 5) 田島 洋, 三村文蔵, 飯尾正明, 他: 外来性再感染によるとと思われる老人肺結核の2剖検例. 日胸. 1975; 34: 314-318.
- 6) Ormerod P, Skinner C: Reinfection tuberculosis: two cases in the family of a patients with drug-resistant disease. Thorax. 1980; 35: 56-59.
- 7) 馬場治賢, 吾妻 洋, 井植六郎, 他: 外来性再感染と思われる4症例について. 結核. 1982; 57: 497-502.
- 8) Nardell E, McInnis B, Thomas B, et al.: EXOGENOUS REINFECTION WITH TUBERCULOSIS IN A SHELTER FOR THE HOMELESS. NEJM. 1986; 315: 1570-1575.
- 9) Takahashi M, Kazumi Y, Fukasawa Y, et al.: Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of Epidemiologically Related *Mycobacterium Tuberculosis* Isolates. Microbiol Immunol. 1993; 37: 289-294.
- 10) Soolingen DV, Hermans PWM: Epidemiology of tuberculosis by DNA printing. Eur Respir J. 1995; 8 suppl: 649-656.
- 11) 重藤えり子, 佐藤裕恵, 重藤紀和, 他: 南米出身労働者を中心としておきた結核の集団発生. 結核. 1995; 70: 347-354.
- 12) 石島英昭, 鬼塚黎子: 2つの酒場を舞台とした肺結核集団発生の事例. 結核. 1997; 72: 623-628.
- 13) Chaves F, Drona F, Cave MD, et al.: A Longitudinal Study of Transmission of Tuberculosis in a Large Prison Population. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 719-725.
- 14) 佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 他: 中高年者を中心とした多剤耐性結核菌による集団感染事例. 結核. 1999; 74: 549-553.
- 15) 川田 博, 中西好子, 高原 誠, 他: 簡易宿泊施設での外来性再感染肺結核と思われる症例の検討. 日呼吸会誌. 1998; 36: 353-357.
- 16) 青木正和: 「結核の院内感染」, 改訂版, 結核予防会, 東京, 1998, 10.
- 17) 三上理一郎: 臨床免疫学的に見た結核発症の要因. 結核. 1984; 59: 39-63.
- 18) 半田真紀子: 結核患者の栄養状態と免疫能の検討. 結核. 1994; 69: 463-469.