

症例報告

化学予防中に INH 耐性で発病した結核患者

豊田 誠 森岡 茂治

高知市保健所

A CASE OF ISONIAZID-RESISTANT TUBERCULOSIS DIAGNOSED
DURING CHEMOPROPHYLAXIS WITH ISONIAZID

*Makoto TOYOTA and Shigeharu MORIOKA

*Kochi City Health Center

A 15-year-old man, who was a classmate with the index case of a large outbreak of tuberculosis in a junior high school in Kochi city, showed strongly positive reaction to tuberculin skin test in March 1999. After taking a chest X-ray film, which showed no abnormal finding, chemoprophylaxis with isoniazid was started in April 1999. He was compliant with therapy, and had no symptom until July 1999, when he was checked again by chest X-ray and abnormal finding was suspected. He visited a hospital for further examinations, and chest X-ray revealed cavitory lesion and sputum smears showed acid-fast bacilli. Cultures of the sputum was positive for *Mycobacterium tuberculosis*, and drug susceptibility tests revealed that the organism was resistant to isoniazid (5 µg/ml) and sensitive to RFP, SM, and EB. RFLP analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from the index-case patient and the present patient demonstrated an identical pattern, although the organism obtained from the index-case patient was sensitive to isoniazid, RFP, SM, and EB. *Mycobacterium tuberculosis* isolated from other 7 patients in the same outbreak showed an identical pattern in RFLP analysis and were also sensitive to isoniazid. The present patient was a close contact with the highly infectious index-case patient. The patient was estimated to be infected around September to October, 1998, and chemoprophylaxis with isoniazid was started in April 1999, when the tubercle bacilli had grown considerably, but not enough to show radiographic abnormality. These two factors might be attributable to rarely seen development of isoniazid resistance in this case.

Key words: Tuberculosis outbreak, Chemoprophylaxis, Resistant to isoniazid, RFLP analysis

キーワードズ: 結核集団感染, 化学予防, INH 耐性, RFLP 分析

*〒780-0850 高知県高知市丸ノ内2-4-1

* 2-4-1, Marunouchi, Kochi-shi, Kochi 780-0850 Japan.
(Received 23 Feb. 2001/ Accepted 13 Jun. 2001)

はじめに

高知市中学校で発生した結核集団感染事例¹⁾の中で、INH 化学予防中に発病し、INH 5 μg/ml 完全耐性と判明した事例を経験したので報告する。

症 例

年齢・性別：15歳，男性。

職業：高等学校1年生。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

ツ反，BCG 歴：乳児期 BCG 接種，小1：8 mm（疑陽性），中1：12 mm（弱陽性）

経過（Fig. 1）：高知市中学校で発生した結核集団感染の初発患者は中学3年女子生徒であり，1998年8月は発熱により，また，10月は胸痛により近医を受診するが胸部X線検査は実施されなかった。12月上旬より咳が出現し，12月中に同じ近医を2度受診し投薬を受けるが，胸部X線検査は実施されなかった。咳は次第に激しくなっていたが，学校には休まず出席していた。99年1月28日に，初発患者は血痰を主訴に医療機関を受診し，肺結核と診断され，専門病院を紹介されて即日入院となった。入院時の胸部X線写真の学会分類はbII2，喀痰塗抹ガフキー6号で，その後の薬剤感受性試験ではINH，RFP等への薬剤耐性は認められなかった。

症例は初発患者と同クラス生徒であった。初発患者登録直後の検診として，保健所が2月9日に撮影した胸部X線検査では，異常を認めなかった。初発患者登録2カ月後の検診として，保健所が3月19日に実施したツベルクリン反応検査（以下，ツ反）で，22×20/22×20（44×30 mm）の結果が得られたため，症例を医療機関に紹

介した。症例はA診療所を受診し，4月2日に撮影した初診時の胸部X線検査（Fig. 2）にて異常を認めなかった。同日より，初感染結核として症例へのINHの化学予防が開始された。

症例は高校入学後の4月23日に定期健康診断を受診しており，胸部X線検査にて異常を指摘されなかった。4月から7月における症例のINH服薬は規則的で，症状もなく経過していた。

初発患者登録6カ月後の検診として，7月21日に保健所が撮影した症例の胸部X線検査で，右肺野に新陰影の出現を認めたため，症例を要精密として医療機関に紹介した。7月21日の検診受診時に，症例の自覚症状はなかった。精密検査を受診した7月27日までに新たに胸痛は出現したが，咳，痰はなかった。B病院での精密検査の結果は，胸部X線検査でrII1（Fig. 3），喀痰塗抹ガフキー7号と判明した。症例は入院となり，INH，RFP，PZA，SMの4剤にて治療が開始された。

症例の登録2カ月後に，症例の小学1年の妹に保健所がツ反を実施し，12×12/18×15（33×25 mm）の結果を得た。妹を初感染結核として医療機関へ紹介するために，症例の薬剤感受性試験結果を保健所がB病院に問い合わせたところ，INH 5 μg/ml 完全耐性，RFP，EB，SM感性という報告を得た。保健所がB病院より菌株を譲り受け，結核予防会結核研究所に依頼した再検査の結果でも，INH 5 μg/ml 完全耐性，RFLP検査パターンは初発患者と一致していることが確認された。

薬剤感受性試験結果判明後，症例の治療薬はRFP，EB，SMの3剤に変更された。症例の菌検査培養結果は，7月は3+であったが，8月からは陰性が続いた。2000年3月の胸部X線検査で陰影の消失が確認され，同年4

date	Sep 98	Oct	Nov	Dec	Jan 99	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan 00	Feb	Mar	Apr	May	
Index-case patient symptom	fever		chest pain		cough onset	hemoptysis																
consultation infectious period	△	±	+	+	+	+	+	+	○													
Present case Examination								Chest X-ray	TST, Chest X-ray	Chest X-ray			Drug sensitivity test								Chest X-ray	
Smear (Gaffky) Culture													7 3+	0 0	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0			0 0
Regimen									INH													
													RFP									
													SM									
													PZA									
																						EB

△ Visited clinic ○ Diagnosis made TST, Tuberculin skin test

Fig. 1 History of index-case patient and examinations, bacteriological findings and regimens of the present patient

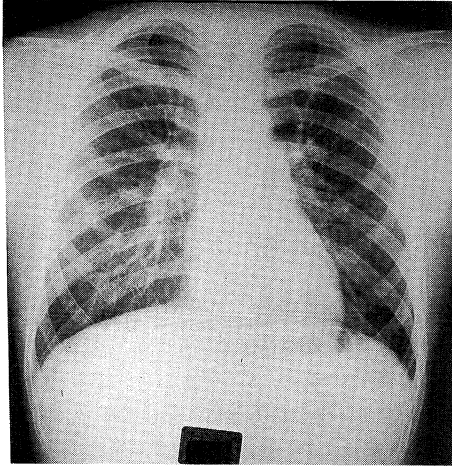


Fig. 2 Chest X-ray film just before receiving chemoprophylaxis

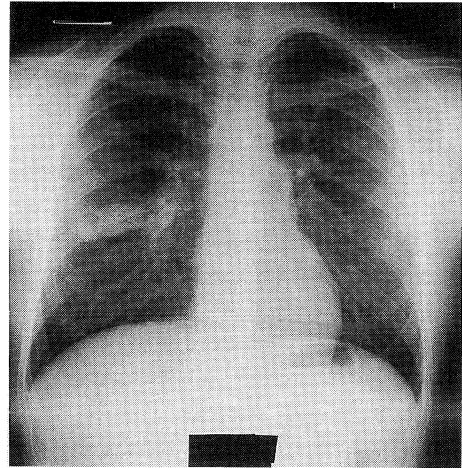


Fig. 3 Chest X-ray film obtained on admission

月までの計9カ月間で症例は化学療法を終了した。その後の管理検診結果でも、症例の再発所見は認められていない。

症例の妹は6カ月間のRFPによる化学予防を終了した。

症例の高校での同クラス、同クラブ生徒に行った定期外集団検診のツ反発赤径の分布は20mmをピークの1峰性で、中学のツ反と比較しても20mm以上に増大した者はほとんどおらず、症例を感染源とする集団感染は無いと判断し化学予防の指示はしなかった。その後も症例の接触者から発病者は発見されなかった。

症例以外に中学校集団感染事例の接触者から発見された培養陽性患者7名の菌株は、すべて初発患者のRFLPパターンと一致し、かつ薬剤感受性試験で全員INH感受性であることが確認された。

考 察

INH単独投与による化学予防でINH耐性結核を生じさせないかということは、化学予防開始当初の危惧であった。しかし、化学予防に関する主要な文献を引用して総説を行ったFerebee²⁾は、INH化学予防によりINH耐性菌の出現率が、その地域のINHのprimary resistanceの頻度より高まることはない結論づけており、日本でも岩崎³⁾が総説の中でINH予防内服による耐性菌発生の可能性はほぼないとしている。したがって、症例が化学予防中に発病し、INH5 μ g/ml完全耐性と判明し、RFLPパターンがINH感性の初発患者と一致したことは、これまで報告されていない稀有な事象といえ

る。

このような経過をとった場合、まず考慮しなければならないのが、化学予防開始時に既に発病しており、それを見逃したためINH単剤治療になり、INH耐性菌が出現した可能性⁴⁾である。この可能性を検証するため、複数の結核専門家に症例の胸部X線写真の読影を依頼した。その結果では、化学予防開始時の胸部X線写真では明らかな所見を指摘できず、4月の定期健診のX線写真でも発病後のX線写真と比較してみると異常陰影出現の可能性を指摘できるが、単独の写真では異常陰影を指摘できないという評価を得た。

岩崎⁵⁾は病理学的視点から化学予防のメカニズムを、主にはlymphglandular haematogenous routeの進行中断であり、また既に肺に潜在的な散布が起こっていた場合には、それをも治癒させると説明している。そして、薬剤耐性については、当初の病巣内の菌は膨大な数ではないので、INH単独投与でも耐性菌が残る可能性は極めて少ないとしている。このメカニズムを念頭に本症例の化学予防開始までの状況を検討すると、本症例の発端となった中学校結核集団感染経過で、幾つかの特別な要因を指摘できる¹⁾。

第一に、初発患者と症例は同クラスであり、Highly Infectious Caseと考えられる初発患者から、非常に濃厚な感染曝露を受けており、吸入した菌数も多いと考えられる。第二に、症例は感染を受けて4カ月以上経過していると考えられ、化学予防開始時には結核菌数が相当なレベルまで増殖していたと思われる。症例と同時期に化学予防を指示された同クラス生徒の中から、化学予防

開始時の胸部 X 線写真で6名の発病者が発見されていることは、これを支持する結果と思われる。

結核菌の耐性獲得は、菌の増殖の際の遺伝子の突然変異によって起こり、薬剤ごとにある一定の確率で発生し⁶⁾、INH の場合は、 10^6 個に1個の割合で耐性菌が存在する⁴⁾。症例が化学予防を開始した時点の結核菌数は、このレベルを上回り、胸部 X 線写真で発見し得る限界程度まで増殖していた可能性がある。このため INH による化学予防で INH 耐性結核を生じるという稀有な事象につながったと考えられる。

この症例の経過から、今後の化学予防を含めた集団感染発生時の保健行政の対応のあり方として、次の3点が課題として挙げられる。まず今回の集団感染事例¹⁾のように発病者が多発する場合には、軽度の発病を見逃さないために、濃厚接触者の化学予防開始時には、胸部 X 線検査だけでなく CT 等の精査も考慮すべきと思われる。また、本事例では初発患者の咳の持続期間が2カ月弱であったため、アレルギー前期を考慮しツ反を2カ月後に1回行うという方針をとったが、結果的には登録直後にツ反が実施されなかったため、感染者の早期発見、化学予防の導入が遅れた。結核集団感染を疑いツ反を行う場合、感染危険度指数、感染曝露期間等を総合的に考慮し、化学予防開始までの期間の短縮を図ることが必要である。さらに、早期発見という点については、本症例へは頻りに胸部 X 線検査が実施されたが、その実施機関は保健所、学校、A 診療所、B 病院と4カ所の機関にわたっており、機関が異なるため毎回の比較読影はできていなかった。胸部 X 線写真読影の基本は比較読影であり、胸部 X 線写真は実施機関が異なっても、必要に応じ比較読影ができる体制整備を図るべきである。

一方、今回の集団感染事例¹⁾では、症例も含めて初発患者の同学年・同クラブ生徒で化学予防を開始した者が105人いたが、この中から症例以外に発病したのは1人だけであった。この者も初発患者と同クラス生徒で、当初より服薬が不規則であり服薬期間を延長していた9カ月目に胸部 X 線検査で陰影を指摘され、IⅢ1で治療開始となったが、培養陰性のため薬剤感受性試験結果は得られていない。

これ以外の103名からは発病は認められなかった。したがって、Highly Infectious Case から感染を受け、感染後数カ月経過してから化学予防を開始しても、大部分は INH による発病予防効果の恩恵を受けると考えられた。

結 語

化学予防中に INH 耐性で発病した肺結核症例を経験した。

症例は化学予防を開始してから3カ月半後の胸部 X 線検診で、rII1、喀痰塗抹ガフキー7号で発見され、薬剤感受性試験の結果 INH $5 \mu\text{g/ml}$ 耐性であった。RFLP パターンは初発患者ならびに他の7名の培養陽性患者と一致したが、症例以外の者の薬剤感受性試験結果は初発患者を含めすべて INH 感性であった。highly infectious case と考えられる初発患者から濃厚な感染曝露を受け、かつ感染から化学予防を開始するまでの期間が長かったことにより、化学予防中に INH 耐性で発病するという稀有な結果が生じたと考えられた。

文 献

- 1) 豊田 誠, 森岡茂治: 高知市中学校における結核集団感染—感染要因と化学予防の効果に関する検討—。結核。2001; 76: 625—634.
- 2) Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis a general review. Adv Tuberc Res. 1970; 17: 28—106.
- 3) 岩崎龍郎: 総説 結核の化学予防。資料と展望。1993; 6: 32—62.
- 4) 青木正和: ヴィジュアルノート結核「基礎知識」, 一部改訂版, 結核予防会, 東京, 1996.
- 5) 岩崎龍郎: 「改訂 結核の病理」JATA ブックス No. 3, 結核予防会, 東京, 1997, 20—22.
- 6) David HL: Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected population of *Mycobacterium tuberculosis*. Appl Microbiol. 1970; 28: 810—814.