

老健施設における結核の外来性再感染 と思われる集団発生について

¹近藤 有好 ²桶谷 典弘 ²桑原 克弘 ²丸山 佳重
²宮尾 広美 ²斉藤 泰晴 ²丸山 倫夫 ²大野みち子
²和田 光一 ²土屋 俊晶

要旨：一度結核に感染あるいは発病した人が、外来性再感染によって再度感染発病することは稀であると考えられている。私どもは、ある老健施設で感染源も含め27例の結核集団感染を経験した。感染源は、同施設内の82歳の女性で、空洞性病変が認められ、喀痰検査ではGaffky 8号、培養陽性(+++++)であった。

喀痰中の分離菌について、感染源も含め19例でRFLP分析を行うことができたが、18例は同一パターンで、感染源からの集団感染であることが示された。これらの症例の中、13例が私どもの病院に入院したが、感染源を除く12例(男3例、女9例)は、平均年齢が80.6歳(67~89歳)で、胸部X線では結核性病変を認め、喀痰の塗抹、PCR、培養検査などで*M. tuberculosis*が証明された。

集団感染発生時(1995年)のわが国における年齢80歳の結核既感染率は約80%と推定されるので、これらの症例の大部分は再感染による発病と考えられた。全例に老人性痴呆やその他の合併症等があり、寝たきりで、低栄養状態であった。また、貧血、低アルブミン血症、リンパ球の減少なども大部分の症例で認められた。これらの合併症による低栄養状態が、再感染の一因であると思われた。

キーワード：高齢者結核、内因性再燃、外来性再感染、RFLP分析、集団感染

はじめに

一度結核に感染したことのある人や発病し治癒した人が、再び外来性の感染によって結核を発病するか否かは大変興味ある問題である。少なくとも一昔前のわが国では結核の再感染はあっても稀なことと考えられ¹⁾、現在でも欧米も含めその大勢は変わっていないように思われる²⁾³⁾。しかし、HIV感染者での外来性再感染はよく知られた事実である⁴⁾⁵⁾、特別な免疫異常のみられない人々での再感染も、感染菌のphage typingによる鑑別や遺伝子学的同定法の導入、その他と相まって、内外で報告され始めている^{6)~16)}。結核の再感染が容易に起こる普遍的な事実であるか否かは、結核の免疫や再燃・再発の実態、治療効果の判定、薬剤耐性の解析、ワクチンの開発、あるいは結核対策を考えるとき、重要な問題を提起

すると言わざるを得ない。

私どもが経験した某老健施設での集団感染は、1995年4月(平成7年)から3年間にわたり、合わせて27例の発生をみた集団感染である。当時、結核の再感染としてマスコミ等で取り上げられたが、最終発生後約2年に及ぶ追跡調査も終了し、1999年(平成11年)に終了宣言が出された。そこで、私どもは当時国立療養所西新潟中央病院に入院し、精査、加療を受けた13例について報告し、結核の再感染について考察を加えたい。

集団感染の概要

この集団感染の詳細については別に報告されると思われるのでそれに譲り、ここでは概要について述べる。

発端は、82歳の某老健施設入所者女性(症例1)が、1994年12月肺炎の診断でA病院に入院し治療を受けた

¹JR 東日本新潟鉄道健診センター、²国立療養所西新潟中央病院呼吸器科

連絡先：近藤有好，JR 東日本新潟鉄道健診センター，〒950-0908 新潟県新潟市幸西1-1-1 (E-mail: jrkinsin@plum.ocn.ne.jp)
(Received 28 Nov. 2001/Accepted 13 Feb. 2002)

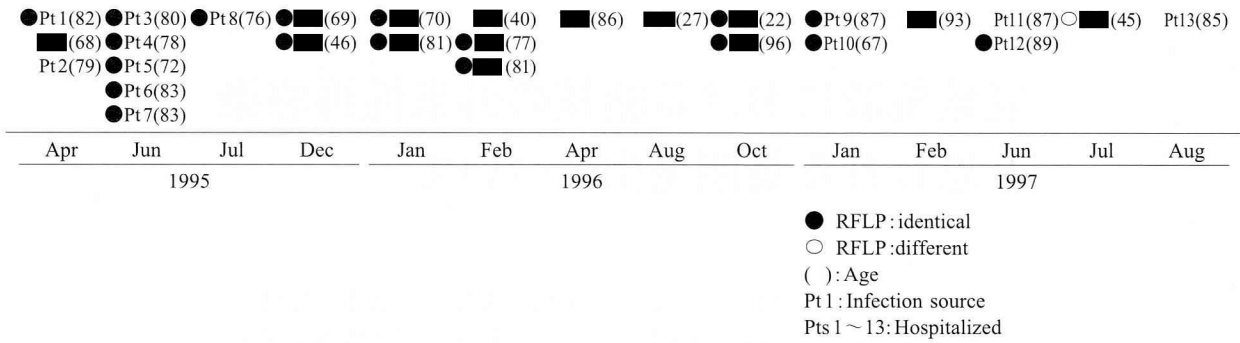


Fig. 1 Outbreak of pulmonary tuberculosis at a nursing home for the elderly: 27 patients.

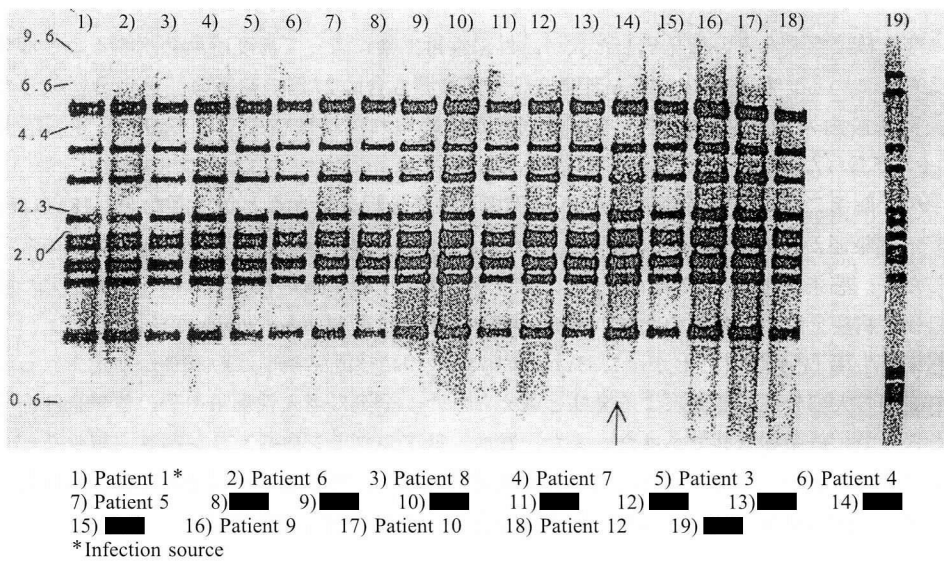


Fig. 2 RFLP analysis of 19 patients with tuberculosis. Eighteen patients except for No. 19 (■) showed the identical RFLP pattern.

が改善せず、元の入所施設に退院したことから始まる。
 この症例は、その後も咳や痰が続くため1995年4月B病院を受診したところ、喀痰中結核菌陽性(Gaffky 6号)を指摘され、肺結核と診断された。以来、1995年4月から1997年8月までの3年間にわたって行われた同施設での定期外検診(10回)、有症状者受診、職員の定期検診などの結果、定期外検診より17例、有症状者受診により7例、職員の定期検診により1例、その他から2例、計27例の結核患者が発見された(Fig. 1)。これらの症例のうち19例にRFLP(restriction fragment length polymorphism)分析が行われたが、18例が同一パターンであると判定された(Fig. 2)。5例を除き患者はいずれも高齢者であり、これらの患者が幼少期から思春期であった当時のわが国の結核事情を勘案すれば、これらの人たちは当時結核感染を受けたはずと推定され、外来性再感染による結核の集団感染が疑われた。

国立療養所西新潟中央病院入院症例について

国立療養所西新潟中央病院には、27例中感染源も含め13例が1995年4月から1997年8月にかけて入院した(Fig. 1, Table 1)。これらの症例はいずれも入院前あるいは入院時、喀痰のPCRまたは培養で*M. tuberculosis*が確認された症例である。

(1) 症例1(感染源): 82歳, 女性。

既往歴: 肺結核, 1983年12月から1984年5月31日まで、INH, RFP, SMで治療。

現病歴: 1993年3月頃から発熱、咳嗽、喀痰などの感冒様症状が出発し、1994年12月24日肺炎の診断でA病院に入院した。加療によっても症状は改善しなかったが、1995年2月3日入所先へ退院した。老人性痴呆があり、同時に徘徊癖もみられ、常時他の部屋に出入りしていたといわれる。同年4月20日、症状が持続するた

Table 1 Results of the tuberculin test, chest radiography, and sputum examination in the hospitalized patients

Patient No.	Name	Age (yr)	Sex	Date admitted	Tuberculin reaction	Chest radiography findings	Sputum			RFLP
							Smear (Gaffky)	Culture	PCR	
1	■	82	female	1995/4/26	15×15	b II 3 (B3, Kc)	8	(++++)	<i>M. tuberculosis</i>	identical
2	■	79	female	1995/4/28	18×21	b III 3 (B3)	0	(+)	<i>M. tuberculosis</i>	N.D
3	■	80	female	1995/6/22	21×23	r III 1 (B1)	0	(-)§	N.D	identical
4	■	78	female	1995/6/22	12×16	r III 1 (B1)	0	(-)§	N.D	identical
5	■	72	male	1995/6/22	12×10	b III 1, V (B1)*	0	(+)	<i>M. tuberculosis</i>	identical
6	■	83	female	1995/6/23	22×20	b III 1 (B1)	0	(-)§	N.D	identical
7	■	83	female	1995/6/26	8×10	b III 3 (B3)	0	(+++)	<i>M. tuberculosis</i>	identical
8	■	76	female	1995/7/ 4		b III 2 (B2)	0	(+)	<i>M. tuberculosis</i>	identical
9	■	87	female	1997/1/ 1	0×0	b II 3 (B3, Kb2)	2	(+)	<i>M. tuberculosis</i>	identical
10	■	67	female	1997/1/27	18×17	b III 3 (B3)*	1	(+)	<i>M. tuberculosis</i>	identical
11	■	87	female	1997/6/11	5×3	b III 3 (B3)	2	(+)	(<i>M. tuberculosis</i>)	N.D
12	■	89	male	1997/6/23	21×20	b III 3 (B3)	0	(+)	<i>M. tuberculosis</i>	identical
13	■	85	male	1997/8/19		r III 1, IPI (B1, IPIe)*	0	(-)§	N.D	N.D

Patient 1: Infection source

Chest radiography findings: J.S.T. Classification of Pulmonary Tuberculosis ("GAKKEN" Classification of Pulmonary Tuberculosis)

*CT findings

PCR: polymerase chain reaction

(*M. tuberculosis*): Tested at other institutions

RFLP: restriction fragment length polymorphism

N.D: not determined

§: Culture was positive before admission

め B 病院を受診したところ、喀痰塗抹陽性 (Gaffky 6 号) を指摘され、同月 26 日国療西新潟中央病院に転院した。

入院時検査成績：入院時、喀痰検査で Gaffky 8 号、培養 4 (+)、PCR で *M. tuberculosis* と確認された。胸部 X 線像では両肺びまん性に浸潤性陰影がみられ空洞性病変も認められた (b II 3, B3, Kc)。ツ反 15×15 mm。抗結核薬に対する感受性は良好であった。血算では軽度に貧血を認め、リンパ球数は 760/μl と減少していた。赤沈は 1 時間値 117 mm、CRP は 12 mg/dl で高値を示した。

治療、予後：INH, RFP, SM, PZA の 4 剤併用で治療を開始したが、副作用のため EB, PZA さらに RFP, EVM などに薬剤を変更したが排菌は止まらず、原病悪化のため 1996 年 11 月 26 日死亡した。

この症例は、肺結核の既往歴から結核の内因性再燃と考えられ、疫学調査やその後に発症した症例の RFLP パターンとの相同性などから、感染源と診断された。

(2) 症例 2~13：いずれも、症例 1 からの外来性再感染と想定される症例である (Table 1)。

(1) 年齢、性別：男 3 例、女 9 例。入院時年齢は 80.6 ± 6.5 歳 (67~89 歳) で、高齢者が多かった。

(2) 結核の既往歴とツ反歴：痴呆などのため記憶が定かでなく、ツ反歴も含め全く不明である (結核の既往の明らかなものは、症例 1 の感染源のみ)。

(3) 入院時ツ反：施行した 10 例では、陽性 8 例、陰性 2 例であったが、強陽性例はみられなかった。また、陰性 2 例はいずれも喀痰の塗抹、培養とも陽性であった。

(4) 喀痰検査：塗抹陽性 3 例、培養陽性 8 例で、3 日間の連続検査でいずれも陰性であったものが 4 例みられたが、これらは入院前の他施設での検査で陽性であった。また、喀痰の PCR による同定は 8 例に行ったが、7 例で *M. tuberculosis* と確認され、1 例は陰性であった。しかし、この 1 例は他施設の PCR で陽性であった (括弧で示した)。

(5) RFLP 分析：集団発生 27 例中 14 例は他施設、5 例は国療西新潟中央病院で採取した検体について、財団法人結核予防会結核研究所に依頼し行われたが、19 例中 18 例が同一パターンを示した (Fig. 2)。入院例では 9 例が感染源の症例 1 と同じパターンであった。入院例中 3 例は施行できなかったもので、これらの 3 例が同一菌による集団感染例であるか否かは厳密に言えば不明であるが、施設内の疫学調査からは同一集団感染と考えられた。

(6) 薬剤感受性試験：症例 1 も含め、8 例で分離菌の感受性試験を行った。症例 1 は、INH 0.1, RFP 50, EB 2.5, SM 20, KM 100 (mcg/ml) でいずれも感受性を示した。症例によって感受性パターンに若干の相違はみられたが、ほぼ同じパターンと考えられた (Table 2)。

(7) 胸部 X 線所見：病巣が両側にみられたものは 9 例、右肺のみ 3 例、空洞を有するもの (II 型) は 1 例、有しないもの (III 型) 11 例であった。また、病巣の拡がりは、拡がり 1 は 5 例、2 は 1 例、3 は 6 例であった。胸部 X 線像で、再感染と関連して問題になるのは以前に感染した証拠となる陳旧性病巣の有無と、初感染に引き続いて

Table 2 Results of sensitivity testing for selected antituberculous agents

Patient No.	INH		RFP			EB		SM		KM	
	0.1*	5	5	10	50	2.5	5	20	200	25	100
1	(-)	(-)	(+++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(-)
2	(-)	(-)	(++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(-)
3	N.D										
4	N.D										
5	(+)	(-)	(+++)	(++)	(-)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	N.D										
7	(+)	(-)	(+++)	(+++)	(-)	(++)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
8	(-)	(-)	(++)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
9	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
11	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
12	N.D										
13	N.D										

Patient 1: Infection source

*mcg/ml

N.D: not determined

Table 3 Laboratory data on admission

Patient No.	RBC ($\times 10^4/\mu l$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\mu l$)	Lym ($/\mu l$)	T.P (g/dl)	Alb (g/dl)	γ -glob (g/dl)	T-cho (mg/dl)	GOT	GPT	ESR (/hr)	CRP (mg/dl)
1	371	11.1	33.1	8090	760	7.1	2.98	2.09	175		14	117	12
2	338	11.3	32.7	582	101	6.7	3.22	1.72	184	24	12	104	1.9
3	377	12.7	36.9	6470	1171	6.4	3.62	1.29	238	19	18	62	0.9
4	321	10.4	31.6	3960	1632	6.6	3.83	1.37	206	15	12	32	0.2
5	397	11.8	35.4	7200	1310	7.7	4.89	1.19	215	19	7	50	0.8
6	318	10.2		7920	1402	6	2.68	1.79	155	12	3	66	1.1
7	294	9.2	26.7	6200	1042	5.6	3.05	0.94	157	25	19	60	5.3
8	310	10.1	27.8	13530	1935	5.8	2.84	1.39	88	17	9	50	18.3
9	333	10.2	29.5	4860	408	5.1	2.44	1.39	147	20	5	80	2.2
10	399	11.9	38.9	4540	1090	6.4	3.23	1.38	195	21	13	105	0.2
11	352	10.8	30.9	9800	539	5.4	2.45	1.39	162	13	4	94	
12	332	10.7	32.2	8880	1661	6.3	2.06	2.22	122	26	30	120	3.2
13	373	10.8	32.8	4740	1081	5.9	3.65	0.91	185	14	14	28	0.1

Patient 1: Infection source

みられることの多い肺門や縦隔リンパ腺の腫大、胸膜炎、粟粒結核などであるが、陳旧性病巣と思われる変化のみられたものは症例5の1例のみで、右肺尖に線維化巣が認められた。この陰影は、治療によって他の陰影が消失したにもかかわらず不変であった。胸膜炎と思われる所見が1例のみであったが(症例13)、肺門や縦隔のリンパ節腫大、粟粒結核などは入院例では認められなかった(Table 1)。また、塵肺や気管支拡張など既存の肺病変はみられなかった。

(8) 臨床検査所見: 多くの症例で赤血球数、Hb濃度およびHt値、血清総蛋白量、アルブミン濃度、リンパ球数などで異常がみられた。すなわち、Hb濃度は12例で低下し(12.0 g/dl以下)、アルブミン濃度は9例(3.5 g/dl以下)、リンパ球数は7例で $1,200/\mu l$ 以下の低下を示した。また、13例中、Hb濃度の低下、アルブミン濃度

の減少、リンパ球数の低下の3項目が認められたものは6例、2項目は4例、1項目のみは3例で、多くの症例で低栄養状態や免疫異常が示唆された。しかし、 γ -glob値、GOT、GPTはほぼ正常範囲内、総コレステロール値も120 mg/dl以下の低下例は1例のみであった。赤沈は全例で促進し、CRP値は8例で高値を示した(Table 3)。

(9) 合併症: 全例で認められ、複数の合併症を有するものが多かった。何らかの原因で痴呆のあるもの11例、脳梗塞・脳出血4例、脳血管障害による片麻痺3例、経管栄養や胃ろう造設によって栄養補給を受けているもの3例、肺癌術後、糖尿病(疑い)各1例、その他喀痰中にMRSAを認めたもの9例などであった(Table 4)。ただし、この9例はその後の経過などから、単なるキャリアであると考えられた。

Table 4 Complications of the hospitalized patients

Patient No.	Complications
1	Senile dementia, MRSA (+)
2	Senile dementia, MRSA (+++)
3	Senile dementia, essential hypertension
4	Senile dementia (Alzheimer's), hypertension, MRSA (+), sick sinus syndrome
5	Intracranial hemorrhage, left hemiplegia, atrial fibrillation, rheumatoid arthritis
6	Senile dementia, cerebral infarction, bedsore, MRSA (+)
7	Senile dementia, cerebral infarction, nasal feeding, MRSA (+++)
8	Senile dementia (Alzheimer's), liver disease, MRSA (+)
9	Senile dementia, gastrostomy, MRSA (+++)
10	Senile dementia (Alzheimer's), postirradiation for lung cancer, MRSA (+++)
11	Senile dementia, left hemiplegia, MRSA (+)
12	Senile dementia, gastrostomy, suspected diabetes mellitus, MRSA (+)
13	Senile dementia, left hemiplegia, cerebral infarction, prostate hyperplasia

Patient 1: Infection source

Table 5 Treatment and outcome

Patient No.	Treatment	Outcome
1	HRSZ→EZ→R, EVM	Died (deterioration of the underlying disease)
2	HRE→HR	Discharged
3	HRE→HR	Discharged and died of senility
4	HRE→HR	Discharged
5	HR→R→EZ, OFLX→HS	Died (of pneumonia)
6	HR	Discharged
7	HRS→HRE	Discharged
8	HS	Died (of anorexia and liver disease)
9	HR→HS→TH, EVM	Discharged and died of senility
10	HR, LVFX→E→ES	Discharged
11	HRE	Died (deterioration of the underlying disease)
12	HRES→HRE	Discharged and died of pneumonia
13	HR→S	Discharged

Patient 1: Infection source

H: isoniazid R: rifampicin S: streptomycin E: ethambutol Z: pyrazinamide
TH: ethionamide EVM: enviomycin LVFX: levofloxacin OFLX: ofloxacin

(10) 治療: INH, RFP, EB が基本的に投与されたが、副作用が多く Table 5 に示すように薬剤の変更が多くの症例で行われた。

(11) 予後: 原病悪化での死亡は症例 1 も含め 2 例, 肺炎合併での死亡 1 例, 肝障害・衰弱死 1 例で, 入院中に 4 例が死亡した。他の 9 例は退院できたが, このうち 3 例は退院後肺炎, 老衰などで死亡した (Table 5)。

考 案

結核の集団感染は, 定義によれば「同一の感染源が, 2 家族以上にわたり, 20 人以上に結核を感染させた場合をいう。ただし, 発病者 1 人は 6 人が感染したものと感染患者数を計算する」となっている。今回の集団感染では, 8 例は RFLP 分析を施行できなかったが, 施行できた 19 例では 1 例は異なるパターンを示し, 18 例は感染

源も含め同一パターンであった。異なるパターンを示した 1 例を集団感染に含めることは, 「同一感染源から」ではないのでできないが, 少なくとも同一パターンを呈した 18 例は (二次感染の存在は否定できないが) 集団感染と言える。入院 13 例では, RFLP 未施行の 3 例を除いた 10 例は, RFLP パターンが同一であった。病棟内の疫学調査などから, RFLP 未施行例も恐らく同一感染源からの感染と思われるので, この集団感染は感染源を含む 26 例の集団感染で, このうち感染源を含む 13 例が当院に入院したものと理解できる。

さて, この集団感染で重要なことは, 発生当時既にマスコミなどでも取り上げられたように, 結核の発症が内因性再燃でなく外来性再感染によるものではないかという点である。青木²⁾は, 再感染の定義を「初感染により初期変化群が形成された後, あるいは, その後更に進展

して発病した後に、再び外来性に別の結核菌の感染を受け、この菌によって発病した場合」としている。それでは、再感染はどのようにして証明されるのであろうか。最も確実な方法は、言うまでもなく、最初の感染菌と2回目の感染菌が異なることを何らかの方法で証明することである。以前は両者の鑑別に薬剤感受性パターンや phage typing の比較が用いられたが、最近では挿入遺伝子 IS6110 をターゲットにその多型性を分析する RFLP 分析が行われ、そのパターンの異なることから外来性再感染とする欧米の事例⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾が報告されている (IS6110 のコピーがないものや、1 個の場合は他の probe が使われている)。検査室内での交叉汚染の問題や、特定の地域内で疫学的に無関係に同一パターンを示す菌の存在する可能性、など問題点もあるが、現時点では RFLP 分析は両者を鑑別できる最も確実な方法といえるであろう。私どもの経験した集団感染は、残念ながらこれには該当しない。第二の方法は病理学的方法である。「確実に治癒した初感染巣があり、この上に更に確実な二次変異群が認められるときのみ外来性再感染があるといえる」¹³⁾とされ、わが国での報告例¹²⁾もみられるが、特殊の場合を除き一般的ではない。第三は、不確実ではあるが疫学調査所見や病歴、ツ反歴、X線所見、その他から、過去に結核感染あるいは結核の発病のあったことを証明あるいは推測し、今回の感染がそれらとは異なることを示すことである (わが国の報告の多くはこれに該当する)。例えば、ツ反の自然陽転者での集団感染や石灰化巣を有する人でのそれなどが相当する。従って、過去のツ反歴あるいは発病を確認することが重要であるが、入院した症例はいずれも高齢者であり、ほとんどが老人性痴呆や脳血管障害で寝たきりの状態であった。過去の病歴やツ反歴などは聞くすべもなかったし、記憶も甚だ曖昧であった。CT 像も含め、胸部 X 線像による陳旧性病巣を検索したが、陳旧性病巣と思われる変化は 1 例に認めたのみであった。初感染に引き続いて起こることが多いとされる肺門リンパ節腫大や胸膜炎、粟粒結核などは内因性再燃による二次結核症でもみられる。また、結核未感染年齢の上昇に伴い、これらが中高年者にみられても再感染の証明とはならない。今回入院した患者の平均年齢は 81 歳であった。最後に残された方法は、これらの患者が最初に結核感染を受けるとされる幼児期から思春期であった当時のわが国の結核事情から、彼らが既感染者であることを推定することである。これらの人たちが思春期であった 60 年以上前、すなわち 1935 年 (昭和 10 年) あるいはその前後のわが国の結核事情は、結核の統計によれば、死亡数が 132,151 人、死亡率は人口 10 万対 190.8 程度であり、年齢、性別、地域を問わず結核が蔓延していたといわれる。当時の正確な結核感染率は明らかで

ないが、結核感染危険率より推定された年代別、年齢別結核既感染率の予測によれば、集団感染の発生した 1995 年に 80 歳になる年齢層の既感染率は 88.0%¹⁷⁾と推測されている。推定に若干の幅があるとしても、約 8 割が既感染者と考えられる (文献 18 より推定)。従って、入院患者の大部分は 80 歳に至るまでに結核感染の洗礼を受けており、今回の発病は感染源と RFLP が同じパターンである菌による外来性再感染が主であったと推定される。

それでは、このような外来性再感染は普遍的に起こり得るのであろうか。内因性再燃と外来性再感染を比較検討した研究は少ないが、再発例の大部分が再燃であるとする見解が^{3)19)21)~23)}と、かなりの率が再感染とする見解 (75%¹⁰⁾, 44.4%¹¹⁾)が入り混じり、今日まで論争が続けられている。現在までのところ、わが国では初回感染菌と再発菌の異同を RFLP 分析で証明した外来性再感染事例の報告はないように思われるし、2~3 の報告を除き、超高齢者での集団感染事例は見当たらない。従って、外来性再感染が普遍的であるか否かは何とも言えないが、報告例の少ないことは外来性再感染が少ないことを意味しているのではなかろうか。Fine ら²⁴⁾が editorial で述べているように、再燃と再感染は疫学的背景に依存しているようで、感染の危険性の高い集団では再感染は成人結核の主要な要因であるかも知れないが、低リスク集団ではほとんどが再燃によるものであろう。つまり、結核高蔓延地域では再感染は結核再発の 1 つの経路であるが、先進工業国では再感染は起こりにくく内因性再燃が主と考えられる。そして、その理由の 1 つは低蔓延地域では結核菌に遭遇するチャンスが少ないということである。

しかし、一方、外来性再感染の見られることも事実である。結核罹患率がわが国とほぼ等しく (人口 10 万対 28~32)、結核管理の良い社会でさえ、かなりの率で外来性再感染が認められたという Caminero ら¹¹⁾の報告もまた注目すべきである。今回の老健施設での感染源が、社会的に徘徊癖のあることを考えれば、周辺の入所者にとってそこは結核高蔓延地域であったと言わざるを得ない。結核には、一次結核症と二次結核症のみでなく、第三の結核症として再感染結核症のあることを銘記すべきである。そして、免疫力の低下した既感染高齢者が増加し、集団感染を起こしやすい環境 (老健施設など) がつくられつつある現在、米国でみられたと同様に、低蔓延国であっても多剤耐性結核を含む再感染結核が脚光を浴びる可能性もあろう。

再感染を起こす条件は何か。そこには結核菌による高濃度暴露という環境と、結核免疫の低下という宿主側の問題が存在する。結核菌の高濃度暴露が原因の 1 つであることは、再感染例が結核高蔓延地域に多いことから確

実と思われるし、結核免疫の低下は HIV 感染のような免疫不全宿主に再感染が多くみられることから間違いない。私どもの入院例は HIV 感染の検査は行っていないが、末梢血リンパ球数は 7 例 (58.3%) で減少し、ほぼ全例で貧血や低蛋白血症がみられるなど低栄養状態であった。また、合併症も多く、老人性痴呆、脳血管障害などを有し、ほとんどが寝たきりであった。排菌があるにもかかわらず反は陰性で、アネルギー状態にあると思われる者も認められた。詳細は不明であるが、結核免疫の低下が推測された。再感染事例のこれまでの報告では、前記 HIV 感染の他に、アルコール中毒⁷⁾、糖尿病⁹⁾、気管支喘息・喫煙・重飲酒の既往⁸⁾、食道癌¹²⁾、肝硬変¹²⁾、ステロイド剤の使用¹³⁾、高齢者・糖尿病・直腸癌手術¹⁵⁾、低栄養状態¹⁶⁾などが合併症あるいは背景として報告されている。結核に対する感染性を高める因子としてあるいは再燃の背景として、高齢者、アルコール中毒、胃切除後 3~5 年、先天的ならびに後天的免疫異常、高容量のステロイド療法、抗癌免疫抑制剤、低蛋白・低カロリー状態、急性ウイルス感染とくに小児の麻疹、住血吸虫症、腎不全、肝不全、血液悪性疾患ならびに他の悪性腫瘍、糖尿病、喫煙や粉塵(珪肺)による肺障害などが挙げられているが¹⁹⁾²⁵⁾、再感染でも同様にこれらの因子が重要であると思われる。

今回私どもが経験した外来性再感染によると思われる集団感染は、以下の 2 つの問題を提起している。第一は再感染の診断である。本邦の症例の多くがそうであるように、私どもの症例もまた年代、年齢別結核既感染率からの推定という間接的な方法によるものであった。既に諸外国で行われているように、わが国でも初回排菌のすべてと再発菌のすべてに RFLP 分析を行うシステムを確立することが必要である。第二は、それによって結核の再発における内因性再燃と外来性再感染の頻度やその果たすべき役割を明らかにすることである。結核免疫の理解に役立つのみでなく、仮に再感染が普遍的なことであるならば感染源の撲滅に、また再燃が主であるならばワクチンによる一次結核症の予防や、再燃を促進するような宿主側の要因の排除や予防内服に力点を置くなど、結核管理²⁰⁾をはじめ、薬剤耐性や治療方法の評価、ワクチンの開発などにも重要な影響を及ぼすからである。

謝 辞

集団感染の概要ならびに RFLP 分析については、新潟県村上保健所長(現新発田保健所長)姉崎静記先生の報告を参照させて頂きました。厚く御礼申し上げますと共に、RFLP 分析を行って戴いた財団法人結核予防会結核研究所に深謝致します。

文 献

- 1) 日本結核病学会教育委員会編：「結核症の基礎知識」改訂版、結核予防会、東京、1997。
- 2) 青木正和：日常診療・業務に役立つ結核病学 2. 結核症の発病。日胸。2000；59：761-775。
- 3) Bates JH: Reinfection tuberculosis. How important is it? Am J Respir Crit Care Med. 2001；163：600-601。
- 4) Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al.: Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. N Engl J Med. 1993；328：1137-1144。
- 5) Horn DL, Hewlett DJr, Haas WH, et al.: Superinfection with rifampin-isoniazid-streptomycin-ethambutol (RISE)-resistant tuberculosis in three patients with AIDS: confirmation by polymerase chain reaction fingerprinting. Ann Intern Med. 1994；121：115-116。
- 6) Raleigh JW, Wichelhausen R: Exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* confirmed by phage typing. Am Rev Respir Dis. 1973；108：639-642。
- 7) Nardell E, McInnis B, Thomas B, et al.: Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. N Engl J Med. 1986；315：1570-1575。
- 8) Shafer RW, Singh SP, Larkin C, et al.: Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in an immunocompetent patient. Tuber Lung Dis. 1995；76：575-577。
- 9) Turett GS, Fazal BA, Justman JE, et al.: Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Infect Dis. 1997；24：513-514。
- 10) vanRie A, Warren R, Richardson M, et al.: Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. N Engl J Med. 1999；341：1174-1179。
- 11) Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, et al.: Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001；163：717-720。
- 12) 田島 洋, 三村文蔵, 飯尾正明, 他：外来性再感染によると思われる老人肺結核の 2 割検例。日胸。1975；34：314-318。
- 13) 馬場治賢, 吾妻 洋, 井樋六郎, 他：外来性再感染によると思われる 4 症例について 第 4 部 総括, 討論, 結論。結核。1982；57：497-502。
- 14) 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。
- 15) 多田敦彦, 河原 伸, 堀田尚克, 他：外来性再感染により発病したと推定された高齢者肺結核の 1 例。結核。1999；74：721-724。
- 16) 倉澤卓也, 佐藤敦夫, 中谷光一, 他：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。結核。2000；75：389-394。
- 17) 大森正子：日本の結核の現状と将来予測。治療。1994；

- 76 : 2677-2684.
- 18) 森 亨 : 結核症の現況. 感染と抗菌薬. 1999 ; 2 : 123-127.
- 19) Stead WW : Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection ? Am Rev Respir Dis. 1967 ; 95 : 729-745.
- 20) Styblo K : Epidemiology of tuberculosis. Bull Int Union Tuberc. 1978 ; 53 : 141-152.
- 21) Das S, Chan SL, Allen BW, et al. : Application of DNA fingerprinting with IS986 to sequential mycobacterial isolates obtained from pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong before, during and after short-course chemotherapy. Tuber Lung Dis. 1993 ; 74 : 47-51.
- 22) Sahadevan R, Narayanan S, Paramasivan CN, et al. : Restriction fragment length polymorphism typing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from patients with pulmonary tuberculosis in Madras, India, by use of direct-repeat probe. J Clin Microbiol. 1995 ; 33 : 3037-3039.
- 23) Heldal E, Docker H, Caugant DA, et al. : Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, reinfection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000 ; 4 : 300-307.
- 24) Fine PEM, Small PM : Exogenous reinfection in tuberculosis. N Engl J Med. 1999 ; 341 : 1226-1227.
- 25) Davies PDO, Grange JM : Factors affecting susceptibility and resistance to tuberculosis. Thorax. 2001 ; 56 Supple II : ii23-ii29.

————— Original Article —————

AN OUTBREAK OF PULMONARY TUBERCULOSIS PROBABLY DUE TO EXOGENOUS REINFECTION AT A NURSING HOME FOR THE ELDERLY

¹Ariyoshi KONDO, ²Norihiro OKETANI, ²Katsuhiro KUWABARA, ²Yoshie MARUYAMA,
²Hiromi MIYAO, ²Yasuharu SAITO, ²Michio MARUYAMA, ²Michiko OHNO,
²Koichi WADA, and ²Toshimasa TSUCHIYA

Abstract In Japan and other countries where tuberculosis is not so common, people who were once infected with tuberculosis are thought to rarely suffer from the disease again due to exogenous reinfection. We experienced a mass outbreak of tuberculosis with 27 patients (including the source of infection) at a nursing home for the elderly. Epidemiological investigation suggested that the source of infection was an 82-year-old woman resident. For about 2 years before this outbreak, she had complained of a productive cough. At the time of the diagnosis of tuberculosis, chest radiography revealed a cavitory lesion and a smear of her sputum revealed organisms rated as Gaffky No. 8. Sputum culture was also positive (++++).

Of the 27 patients, 19 (including the source) underwent restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis of isolates from the sputum. Eighteen patients showed an identical RFLP pattern, indicating that the infection had arisen from one source. Out of all patients, the source case of infection, 9 others with the same RFLP pattern, and other 3 who did not undergo RFLP analysis were admitted to our hospital. In 12 patients (3 men and 9 women excluding the source case) aged 80.6 years (range: 67-89 years), chest radiography disclosed tuberculous lesions, and smears, the polymerase chain reaction, and culture of sputum demonstrated *Mycobacterium*

tuberculosis.

As the prevalence of tuberculosis infection in Japanese aged 80 years at the time of the mass outbreak (1995) was presumed to be about 80%, the disease seemed to be caused by exogenous reinfection in most of these patients. All of the patients had senile dementia and other complications, and they were bedridden and undernourished. Anemia, hypoalbuminemia and lymphocytopenia were also observed in most of the cases. Malnutrition due to these complications appeared to be a possible risk factor of tuberculosis caused by exogenous reinfection.

Key words: Tuberculosis in the elderly, Endogenous reactivation, Exogenous reinfection, RFLP analysis, Outbreak

¹Niigata Tetsudo-Kenshin Center, East Japan Railway Company, ²Department of Respiratory Medicine, National Nishi-Niigata-Chuo Hospital.

Correspondence to : Ariyoshi Kondo, Niigata Tetsudo-Kenshin Center, East Japan Railway Company, 1-1-1, Saiwai-Nishi, Niigata-shi, Niigata 950-0908 Japan. (E-mail: jrkensin@plum.ocn.ne.jp)