

本邦政令指定都市における多剤耐性結核菌曝露例に対する接触者検診および化学予防の現状

佐々木結花 山岸 文雄 八木 毅典

要旨：〔目的〕本邦の多剤耐性肺結核患者の接触者検診と化学予防の現状を検討すること。〔対象と方法〕1998年から2002年の5年間に、本邦の政令指定都市において施行された多剤耐性肺結核患者接触者検診についてアンケートを行った。〔結果〕アンケートの回答は13政令指定都市中9都市(69.2%)であった。過去5年間に経験された多剤耐性肺結核症例259例中、1998年から2002年までに新規に多剤耐性肺結核が発病した症例は189例であった。189例中潜在性結核ないしは発病者を生じた多剤耐性肺結核患者は33例(17.5%)で、659例の接触者(20.0例/1多剤耐性肺結核患者)が存在した。化学予防を考慮された接触者は58例(8.8%)で、58例中実際に化学予防が行われた症例は41例であった。化学予防を行った症例からの発病はなかった。発病例は13例で、接触者1750例中の0.7%であった。13例中、発病時に問題があったとされた症例は9例で、その問題は、長期の発見の遅れ、入院拒否例からの感染発病、再排菌時発病、感染判明後の化学予防未施行であった。〔結論〕多剤耐性結核菌は、感性菌と同様に接触者に感染発病を生じることが推測され、化学予防など検診事後措置について検討する必要があると考えられた。

キーワード：多剤耐性結核, 化学予防, 潜在性結核感染

緒 言

ヒドラジド, リファンピシンの両剤に耐性を有する多剤耐性結核菌は, 本邦のみならず世界的な問題である。新規治療薬開発が遅れ, 確実な排菌停止に至る治療がない症例も稀ではない。多剤耐性肺結核対策は, 患者が菌陽性である期間は専門施設に入院し周囲への感染を防ぐこと, 感性結核菌症例に対し中断・不規則治療の結果, 耐性化しないよう Directly Observed Treatment, Short course (以下 DOTS と略) を取り入れる¹⁾など, 様々な対策がとられてきた。一方, 発病予防として, 感性結核菌に感染した患者に対し潜伏期間中に積極的に化学予防を行うことが強く推奨されている²⁾³⁾が, 多剤耐性結核菌の感染が生じた場合では, 化学予防の内容, 効果について, 現在のところ知見は得られていない。

今回, 本邦の多剤耐性肺結核患者の接触者に対する接触者検診, 化学予防の現状, 接触者からの発病例を検討

したので報告する。

対象と方法

本邦13政令指定都市保健所に対し, 1998年から2002年までの期間に多剤耐性結核菌曝露後の接触者検診の現状, 接触者の化学予防の施行状況, 接触者からの発病例などについてアンケートを送付し, 回答について検討した。

抗結核薬は, ヒドラジドを INH, リファンピシンを RFP, エタンブトールを EB, ピラジナミドを PZA, エチオナミドを TH, レボフロキサシンを LVFX と略した。数値は平均値±標準偏差とした。なお, 本アンケートは2003年に施行した。

結 果

本邦13政令指定都市保健所中, 回答都市数は9都市(69.2%)であった。政令指定都市9都市において過去5

年間に経験された多剤耐性肺結核症例は304例で、別添の患者票に記載があった症例は259例であった。259例の薬剤耐性状況は、INHとRFPの2剤耐性66例、INHとRFPの他1剤耐性71例、INHとRFPの他2剤耐性87例、INHとRFPの他3剤耐性25例、INHとRFPの他4剤耐性以上5例、記載なし5例であった。259例中、1997年までに多剤耐性肺結核症例とすでに診断された症例は70例、1998年から2002年までに新規に多剤耐性肺結核が発病した症例は189例であった。

1998年から2002年までの新規発症多剤耐性肺結核患者189例に対する接触者検診対象者は1750例(1多剤耐性肺結核患者あたり9.3例)であった。新規発症多剤耐性肺結核患者189例中、化学予防を考慮された症例ないしは発病例を生じ、感染源と考えられた多剤耐性肺結核患者は33例(17.5%)であった。感染源と考えられた多剤耐性肺結核患者33例の接触者検診における対象者は659例で、1多剤耐性肺結核患者あたり接触者検診対象例は20.0例(1~182例)であった。感染源と考えられた多剤耐性肺結核患者33例の年齢は43.5±19.5歳(Fig. 1)で、性別は、男性21例、女性12例であり、薬剤耐性

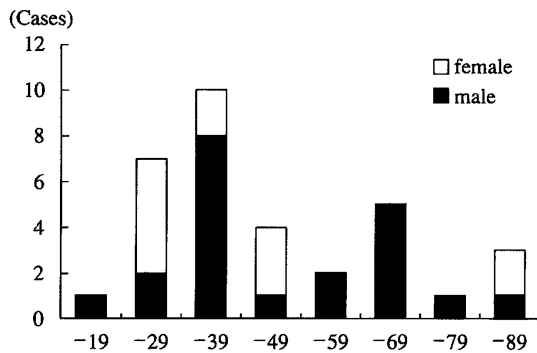


Fig. 1 Gender and age distribution of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis patients of infection source from 1998 to 2002.

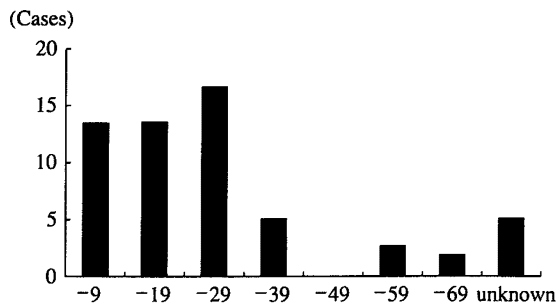


Fig. 2 Age of the contacts who were infected by multi-drug resistant tuberculosis bacilli and should be recommended chemoprophylaxis.

状況は、INHとRFPの2剤耐性8例、INHとRFPの他1剤耐性14例、INHとRFPの他2剤耐性9例、INHとRFPの他3剤耐性2例であった。接触者659例中、化学予防を考慮ないしは施行され、その後発病しなかった接触者(以下、潜在性結核感染疑い例、と略)は58例(8.8%)で、58例中、実際に化学予防が行われた症例は41例であった。接触者の年齢は、記載があった53例では、21.5±14.6歳で、29歳以下が43例であった(Fig. 2)。多剤耐性肺結核患者との関係は、子17例、同級生13例、同僚10例、孫8例、配偶者3例、友人2例、施設職員2例、兄弟2例、甥1例であった。化学予防が考慮された根拠として記載があった項目は、接触歴58例、ツベルクリン反応36例で、発見動機は、定期外検診57例、自主的受診1例であった。化学予防を行った41例の投与薬剤は、INH 18例、TH 3例、INH+RFP+EB 2例、EB+PZA+TH 1例、PZA+TH 1例、PZA+LVFX 1例、PZA+EB 1例、INHで開始後他薬剤に変更したが6例、内服したが内容不明8例、であった。なお、化学予防を行った症例からの発病はなかった。

接触者でありかつ発病した症例は13例で、多剤耐性結核患者の全接触者1750例の0.7%、感染源と考えられた33例の接触者659例中の2.0%であった。年齢は、記載があった9例では、34.4±18.0歳(Fig. 3)で、性別は男性2例、女性9例、記載なし2例であった。感染源との関係は、両親4例、子供3例、妻3例、友人2例、同僚1例と、家族内が多数であった。発病例13例の発見動機は、定期外検診10例、有症状受診2例、定期検診1例で、感染源である多剤耐性肺結核症例と同年に発見10例、翌年発見1例、2年後発見1例、不明1例であった。結核診断は、喀痰菌陽性1例、喀痰結核菌核酸増幅法陽性1例、胸膜炎1例、菌陰性で画像所見による診断は8例、記載なしは2例であった。

13例の発病時の問題点について各保健所に記載して

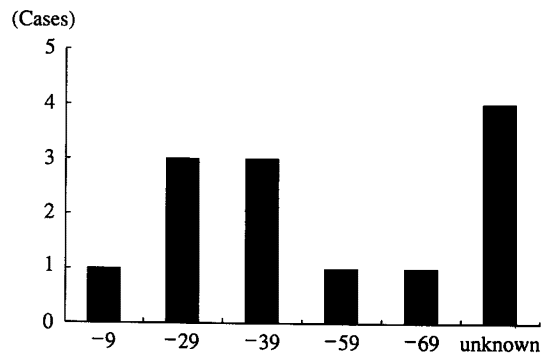


Fig. 3 Age of the contacts who were infected by multi-drug resistant tuberculosis bacilli and occurred tuberculosis disease.

いただいた。発病時に何らかの問題があったとされた症例は9例であった。原因となった多剤耐性肺結核患者自身に問題があった症例が4例で、発見の遅れの期間が長期であったが2例、多剤耐性肺結核症例が入院を拒み外来加療中接触者発病が1例、再排菌診断時接触者が同時期に発病したが1例であった。また、接触者検診時の問題が5例で、化学予防が行われなかったが3例、定期外検診が間に合わず発病して発見されたが1例、感染源は他保健所管轄の患者で、接触者検診が行われなかったが1例であった。なお、化学予防が行われなかった3例中2例は、定期外検診でツベルクリン反応強陽性が判明していたが、1例は妊娠中であったため化学予防は行われず、1例は多剤耐性結核菌の曝露であるため経過観察とされ、その後発病していた。

なお、1997年以前に多剤耐性肺結核と診断されていた70例中、1998年から2002年までに多剤耐性結核菌感染が疑われた、ないしは発病した接触者を有した症例は8例であった。8例の性別は、男性7例、女性1例で、年齢は53.9±18.0歳で、発病年は1971年から1997年であった。68例の定期外検診対象例があり(1多剤耐性肺結核症例あたり8.5例)、うち、15例の潜在性結核感染疑い例があり、年齢は22.9±22.2歳(5～65歳)、関係は、子供6例、孫6例、同僚3例で、多剤耐性肺結核患者発見から接触者の感染が診断されるまでの期間は9.2±9.6年であった。15例中11例に化学予防が行われ、11例中9例はINHの投与がなされ、2例の投与薬剤は不明であった。発病者は3例(4.4%)で、年齢は25, 37, 54歳、性別は男性1例、女性2例で、患者との関係は、友人、妻、母親であった。多剤耐性肺結核発病から接触者の発病までの期間は、3年2例、4年1例であった。多剤耐性肺結核診断根拠は、接触歴と、喀痰菌陽性1例、胸膜炎1例、画像所見1例であった。接触者の発病時の問題は、多剤耐性肺結核患者が無断外泊治療中断時に感染発病した可能性があるが1例、接触者検診の対象から漏れたが1例で、この2例の感染源は同一であり、多剤耐性肺結核患者が菌陽性で入院拒否し、接触者も接触者検診を受けなかったが1例であった。

考 案

結核罹患率再上昇後、本邦の結核対策は充実し、結核罹患率を減少させてきた。発病予防対策として、感性菌感染に対する接触者検診、化学予防について、日本結核病学会は、欧米同様²⁾に積極的に行うよう勧告を明示している³⁾。しかし、多剤耐性結核菌曝露に対する接触者検診、化学予防については、真に多剤耐性結核菌の曝露を生じツベルクリン反応が強陽性となったのか鑑別が困難であること、感染を受けたと診断された場合化学予防

をどのように行うべきか不明であること、化学予防による効果が不明であること、があげられ、本邦では多剤耐性結核菌に感染した場合の事後措置については、明確な基準作成にいたっていない。米国では、1992年に多剤耐性結核菌曝露したことが疑われる接触者の感染の危険性について、感染源となった多剤耐性結核患者の感染性、接触頻度、接触者が既に薬剤感受性結核に感染している可能性から分類し、この基準から対応を決定することとし⁴⁾、活動計画を発表した⁵⁾。また、多剤耐性結核菌感染者に対する化学予防内容については、米国では、2000年に、結核発病リスクの高いものでは、感染させた患者の薬剤感受性検査結果から可能であれば、PZA+EBかPZA+ニューキノロン剤を、免疫抑制者であれば12カ月、免疫抑制者でなければ投与せず様子を見るか6カ月投与を行うとし、感染した可能性のある人に対し治療の有無にかかわらず、少なくとも2年間の観察の必要を推奨した²⁾。

今回、本邦における多剤耐性結核菌曝露者への対策の現状を明らかにする目的で政令指定都市に対してアンケート調査を行った。新規発生多剤耐性肺結核患者189例中化学予防を考慮された症例ないしは発病例を生じ、感染源となった多剤耐性肺結核患者は33例(17.5%)であった。33例から多剤耐性結核感染を受けたと診断され発病しなかった58例中41例(70.7%)に何らかの抗結核剤投与が行われたが、うち18例ですでに耐性であったINHが投与され、他23例においては、感性であると考えられる薬剤が投与されていたが、これらの化学予防が発病阻止に有効であったかは明らかではない。しかし、化学予防を考慮された症例で何らかの抗結核薬を内服した接触者に発病が認められなかったこと、今回の検討中、発病者において、妊娠中で化学予防を行わなかった1例、多剤耐性結核菌であったので化学予防が施行されなかった2例、接触者検診の対象から漏れた1例、接触者検診を受けなかった1例が発病しており、41例の化学予防例から発病例なしという状況を考慮すると、ある程度化学予防は有効であった症例も含まれたと考えられる。

化学予防時の薬剤であるが、米国で示されたように、PZA+EBあるいはPZA+ニューキノロン剤投与を行った場合、高率な副作用の発現が報告されている⁶⁾。自験例であるが、多剤耐性結核菌による家族内感染を4事例経験し、化学予防を試みた。事例1は、父親が感染源で、妻、長男が菌陽性多剤耐性肺結核を発病したため、ツベルクリン反応強陽性であった同居中の20歳未満の次男、三男に対し、感受性を有したPZA、LVFXの投与を6カ月間行った。事例2は、多剤耐性結核菌集団感染事例⁷⁾の感染源の妻と娘がツベルクリン反応強陽性で

あったため、INHの化学予防施行後に、当院で感受性を有したPZA, LVFXの投与を6カ月間行ったが、妻は化学予防中肝機能障害を認め中止した。事例3は夫が感染源で、ツベルクリン反応強陽性であった妻と娘にPZA, LVFXの投与を6カ月間行い、終了した。事例4は、父親が感染源で、同居していた息子に対し感受性を有したPZA, LVFX投与を開始したが、投与開始直後に重篤な肝機能障害を有し、治療を中断し経過観察となっている。当院ではこれらの事例に対し、家族内という濃厚感染であったこと、他接触者に発病が見られたこと、患者発見の長期の遅れがあったこと、若年者が含まれていたこと、などから積極的に化学予防を行ったが、事例2の妻、事例4の息子は、投与開始直後に肝機能障害を生じたため化学予防を中止せざるをえず、化学予防終了率は71.4%であり、成人では3例中2例(66.7%)で肝機能障害が認められ中断した。このように副作用が高率であれば、化学予防は慎重にならざるを得ず、臨床の現場では判断に悩むところである。

多剤耐性肺結核患者の接触者からどの程度発病するのか、感性菌と同様であるか、議論がある。接触者検診における患者発見率は、患者の排菌状況や発見の遅れにより差が認められると考えられる。成田ら⁹⁾による東京、横浜地区の接触者検診の実施状況の検討では、初発患者431名に対し延べ実施者数1774人(4.1人/初発患者)で、発見患者数17例(患者発見率1.0%)、東北地域での接触者検診患者発見率は0.43%⁹⁾であった。今回の初回多剤耐性肺結核患者の接触者検診での患者発見率は、多剤耐性結核症例全体では0.7%で、感染源となった多剤耐性結核患者の接触者において2.0%が発病しており、接触者検診の対象の決め方に影響されること、多剤耐性菌が証明されていない発病例もあること、アンケートからの成績であること、などを考慮しなくてはならないが、多剤耐性肺結核患者接触者からの発病は稀な事象ではないと考えられる。多剤耐性結核菌について、本邦の初回多剤耐性例の頻度が横ばいであり¹⁰⁾¹¹⁾、多剤耐性結核菌の感染性は感性結核菌と同様ではなく、毒力が弱い菌が存在する可能性が示唆されている¹²⁾。しかし、五十里による慢性排菌者の検討では、必ずしも全例がINH, RFP両薬剤耐性ではないが、同居していた85人の家族の中で初感染が12例(14.1%)、発病が4例(4.7%)と報告され¹³⁾、また徳田による検討でも、INHないしはRFP耐性結核菌、両薬剤感性菌の家族内感染率は同様であった¹⁴⁾。米国でもHIV陽性者に大規模な多剤耐性結核菌集団感染報告例があり¹⁵⁾¹⁶⁾、本邦においても、すでに3事例⁷⁾¹⁷⁾¹⁸⁾の多剤耐性結核菌集団感染例が報告されている。

多剤耐性肺結核患者は長期の治療が必要であり、慢性

排菌に至った場合、精神的負担から感染防止の目的で隔離をすることが困難となり、排菌していても、自己中断、入退院を繰り返す症例も存在する⁷⁾と考えられる。今回、検討対象期間以前に多剤耐性肺結核と診断された症例から、数年後に感染が判明した症例、発病した症例が存在した。発病時の問題として、多剤耐性肺結核患者が無断外泊し治療中断時に感染発病した症例、多剤耐性肺結核患者が菌陽性で入院拒否し感染発病した症例が含まれており、現在やむなく在宅治療となっている多剤耐性肺結核症例が新たな感染源となる可能性がある。佐藤による検討では、検討対象とした多剤耐性結核長期生存例の25%が外来患者であり、その65%の患者はガフキー2号以上の排菌者で占められていた¹⁹⁾。患者の人権を考慮し、感染防御への理解を得るとともに、医療側も多剤耐性結核菌の感染性は必ずしも低くないことを理解し、十分な患者指導を行う必要がある。また、行政は、多剤耐性肺結核患者の発病、入院治療、外来時管理および治療後の再発管理を、より綿密に行う必要があると考えられた。

結核撲滅という将来へ向け、今後最大の難関である多剤耐性結核への対策として、多剤耐性結核を作らないための服薬支援や治療成績を管理する日本型DOTSが開始されてきている²⁾。米国では、1992年に多剤耐性結核に対する国レベルの行動計画を立てている³⁾。今後は、本邦でも、多剤耐性結核患者の長期管理における問題点、多剤耐性結核菌曝露例への対応を具体的に検討していく必要があると考えられた。

なお、本論文の要旨は、第79回日本結核病学会総会シンポジウムIV「多剤耐性結核の治療」(平成16年4月、名古屋)で報告した。

謝 辞

本研究にあたりアンケートにご協力いただきました、政令指定都市保健所各位に深謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課長：今後の結核対策の推進・強化について(健感発第0220001)。2003年2月。
- 2) American Thoracic Society: Targeted Tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000; 161 Suppl: s221-s247.
- 3) 日本結核病学会予防委員会、有限責任中間法人日本リウマチ学会：さらに積極的な化学予防の実施について。結核。2004; 79: 747-748.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention: Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR.* 1992; 41: 59-71.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention: National action

- plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR*. 1992; 41(RR-111): 1-48.
- 6) Horn DL, Hewlett D Jr, Alfalla C, et al.: Limited tolerance of ofloxacin and pyrazinamide prophylaxis against tuberculosis (correspondence). *N Eng J Med*. 1994; 330: 1241.
 - 7) 佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 他: 中高年者を中心に生じた多剤耐性結核菌による集団感染事例. *結核*. 1999; 74: 549-553.
 - 8) 成田友代, 藤田利治, 松本まり, 他: 東京・横浜地区における結核の接触者検診の実施状況とその関連要因. *日本公衆衛生誌*. 2000; 47: 245-263.
 - 9) 阿彦忠之: 第69回総会シンポジウム I. 結核根絶のための今後の方策—保健と医療の統合的対策 4. 結核接触者検診の現状と今後の対策. *結核*. 1995; 70: 67-72.
 - 10) 結核療法研究協議会: I 入院時薬剤耐性に関する研究. 平成11年度療研研究報告書. 1-7.
 - 11) 結核療法研究協議会: I 入院時薬剤耐性に関する研究. 平成16年度療研研究報告書. 1-13.
 - 12) 青木正和: 多剤耐性結核菌の感染性. 「医師・看護師のための結核病学コッホ現象・多剤耐性結核症」, 第1版, 結核予防会, 東京, 2004, 74-82.
 - 13) 五十里明: 第66回総会シンポジウム I. INH, RFP両剤耐性例への対策 3. INH, RFP両剤耐性例の周辺への対策. *結核*, 1991; 66: 697-699.
 - 14) 徳田 均: 第66回総会シンポジウム I. INH, RFP両剤耐性例への対策 4. INH, RFP耐性菌の感染性. *結核*. 1991; 66: 699-705.
 - 15) Nivin B, Nicholas P, Gayer M, et al.: A continuing outbreak of multidrug-resistant tuberculosis with transmission in a hospital nursery. *Clin Infect Dis*. 1988; 26: 303-307.
 - 16) Valway SE, Richards SB, Kovacovich J, et al.: Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in New York State Prison. *Am J Epidemiol*. 1994; 140: 113-122.
 - 17) 尾形英雄, 杉田博宣, 小林典子, 他: 家内工場で発生した多剤耐性結核の集団感染. *結核*. 1997; 72: 329.
 - 18) 露口一成: 外来性再感染も含む多剤耐性結核菌による院内集団感染事例について. *複十字*. 2003; 293: 8-12.
 - 19) 佐藤紘二, 毛利昌史: 第79回総会シンポジウム IV. 多剤耐性結核の治療 1. 日本全国に存在する長期生存多剤耐性結核の実態. *結核*. 2004; 79: 670-672.

Original Article

THE CURRENT SITUATION OF CONTACTS EXAMINATION AND CHEMOPROPHYLAXIS FOR PERSONS EXPOSED TO MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN ORDINANCE-DESIGNATED CITIES IN JAPAN

Yuka SASAKI, Fumio YAMAGISHI, and Takenori YAGI

Abstract [Purpose] To evaluate the current situation of contacts examination and chemoprophylaxis for those who were exposed to multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in Japan.

[Object and method] The questionnaire survey was conducted about the MDR-TB patients and their contacts examination enforced in the ordinance-designated cities in Japan from 1998 to 2002.

[Result] Nine cities out of total 13 ordinance-designated cities replied to the questionnaire (69.2%). The cases newly diagnosed as MDR-pulmonary tuberculosis were 189 cases from 1998 to 2002. Out of 189 cases, 34 MDR pulmonary tuberculosis patients were the source of MDR-TB infection. Among 659 individuals who were exposed to 34 MDR-TB, 58 persons (8.8%) were diagnosed as the contacts who were infected with MDR-TB. Out of 58 persons, 41 had chemoprophylaxis; 18 with isoniazid (INH), 3 with Ethionamide (TH), 2 with INH+Rifampin (RFP)+Ethambutol (EB), and each one with EB+Pyrazinamide (PZA)+TH, PZA+TH, PZA+Levofloxacin, PZA+EB. In 6 persons, INH was changed to other medicines, and 8 persons were treated with unknown

prescription. Thirteen contacts developed MDR-TB, and out of them, 9 cases had several problems when they developed MDR-TB. Those problems were the delay in detection, infection from hospitalization refused cases, infection at the time of bacteriological relapse, and no use of chemoprophylaxis.

[Conclusion] MDR-TB bacilli produce the tuberculosis infection similarly as the sensitive tubercle bacilli, and it is necessary to re-examine the action plan of contacts examination including chemoprophylaxis.

Key words: Multi-drug resistant tuberculosis, Chemoprophylaxis, Latent tuberculosis infection

Department of Thoracic Disease, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital

Correspondence to: Yuka Sasaki, Department of Thoracic Disease, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital, 673 Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan. (E-mail: sasakiy@chibae.hosp.go.jp)