

HIV 陰性者における結核の外来性再感染発病

伊藤 邦彦

要旨： HIV 陰性者における外来性再感染に関する知見を整理するため可及的網羅的な文献の review を行った。その結果以下の推論を得た。①外来性再感染は一概に稀とされるような質的問題ではなく、その risk が宿主側因子のみならず、菌側因子、暴露状況等によって決定されるような量的問題である。外来性再感染による結核は免疫抑制者や高齢者等の特別な宿主のみに起こる現象ではない。②同様の結核菌暴露を受けた場合、既感染者は未感染者に比して発病し難いのは事実であるが、その防御効果は最適な状況下での BCG のそれとそれほど変わらない可能性すらある。未感染者と既感染者が同等の結核菌暴露を受けた場合、それ以前に未感染であった者の発病率に対する、既感染者の外来性再感染による発病の relative risk は 8.5% 以上と推測される。③既感染者の発病のほとんどが内因性再燃であるとは一概に結論できない。

キーワード： 外来性再感染, 重感染, 再発, 治療失敗, 多剤耐性

1. 目的

本総説の目的は、HIV 陰性者での外来性再感染による発病 risk に関する現在の知見を整理することである。最初に case report や他の臨床的疫学的な実証的研究を中心に文献の整理を行い、次に他の文献と合わせて本篇の報告例を分析し理論的考察を加えた議論を行う。なお、病理所見による外来性再感染の報告や議論では、判断基準の曖昧さが不可避かつ重大であり、本稿では総説の対象外としてある。

2. 文献の類別と略号

外来性再感染と重感染 (double-strain infection) は実際例では区別不可能であるため同一のものとして扱う。すなわち、外来性再感染と重感染による異時的または同時的な異なる菌株の排菌現象すべてを外来性再感染という語句で一括する。

本稿の対象文献は多種類にわたるが、便宜上これらを 1~7 までのタイプに分け、Type 1 と 2 はさらに細分して、文献の review を行う。報告者が日本人以外の場合、各著者名に続く括弧内にその報告のフィールドとなった

国を示す。また本稿では以下の略号を用いる。

RFLP : restriction fragment length polymorphism. RR : relative risk / 既感染者が結核菌再暴露を受けた場合の外来性再感染による発病率 (総発病率から期待される内因性再燃による発病率を差し引いた値) と、結核菌未感染者が同等の暴露を受けた場合における発病率の比。L/e : 以下のいずれか ➡ laboratory error (検体取り違え, 等) cross-contamination¹⁾/RFLP 等 strain-typing に関する過誤。IPC (isolated positive culture) : 診断時ないし再発時の 1 回のみ培養陽性例。INH : isoniazid / RFP : rifampicin / SM : streptomycin / EB : ethambutol / PZA : pyrazinamide / PAS : para-aminosalicylate calcium / CPM : capreomycin / KM : kanamycin / TH : ethionamide / CS : cycloserine

3. 文献の review

3.1 Type 1 (菌株の比較)

同一患者における治療経過途上ないし治療後再発時に、strain typing の手法で直接菌株を比較した報告群。さらにこれを 3 つの sub-type に分けて review する。

3.1.1. Type 1a (外来性再感染による治療失敗や再発例の症例報告)

外来性再感染による治療失敗や再発を何らかの strain typing で確認した症例報告群。

Raleigh (USA) : risk factor の明らかでない54歳男性の再発例²⁾。2回の前治療歴があり、2回目は大量排菌で INH・SM 耐性が複数回確認されており RFP+EB にて治療。治療終了13カ月後に再発(3回目)した。複数回の排菌がありそれぞれ phage type は同一で、全剤感受性(複数回確認)。2回目の菌とは phage type もまったく異なっていた。この患者が3回目の発病前に濃厚接触した同僚が全剤感受性の重症結核で、phage type も当該患者3回目発病時の菌と同一であった。

Shafer (USA) : risk factor の明らかでない HIV 陰性の40歳女性の治療失敗例³⁾。塗抹陽性肺結核で INH+RFP+EB+PZA で治療開始(後に初回 RFP 単独耐性を確認)。治療2カ月目に臨床的悪化とともに複数回の INH・RFP 両剤耐性菌の再排菌を見た。治療前と再排菌時それぞれ2菌株の RFLP 比較ではまったく異なったパターンを示した。この患者は以前より多剤耐性結核の HIV 陽性患者の夫婦と濃厚な接触があり、これら夫婦から分離された菌と再排菌時の菌の RFLP は一致した。

Theisen (Germany) : HIV status 不明の24歳ネパール人男性での治療失敗例⁴⁾。risk factor 不明。胃液とリンパ節から結核菌が検出され肺および頸部リンパ節結核と診断、全剤感受性。INH+RFP+EB+PZA 治療開始後、緩やかな改善しかなく治療開始100日目に喀痰から再排菌(回数不明/INH・RFP 両剤耐性)。mixed-linker PCR による RFLP で治療前の菌とは異なった菌株であった。治療変更後の臨床的改善は速やかで、最初から重感染と推測されている。

Niemann (Germany) : 全剤感受性肺結核の治療期間中に、病院で同室の結核患者から多剤耐性結核菌が感染し、治療失敗した例⁵⁾。患者属性は不明。RFLP パターンは治療失敗の前後でまったく異なっており、治療失敗後の菌は同室の多剤耐性患者の菌株と一致した。他にも同地域内でこの多剤耐性菌と同一菌株による患者が2例確認されている。L/e の可能性については言及されていない。

van Rie (South Africa) : HIV 陰性の再発(21歳男性と23歳女性)2例⁶⁾。risk factor 不明。1993~1997年に調査地域内で発生した INH・RFP・EB・SM 耐性菌による結核21例に RFLP 分析を行い、うち16例(全員 HIV 陰性)が同一菌株で strain W に類似し、12例で互いに疫学的 link があった。16例中7例は前治療歴あり(平均3年前)、うち2例では再発前後の RFLP パターン比較が可能で外来性再感染発病が確認されている。いずれも感染源と思われる患者が特定されている。L/e の可能性については言及されていない。

Niemann (Germany) : HIV 陰性の24歳男性 Kazakhstan

人(ドイツ到着直後)の治療失敗例⁷⁾。risk factor 不明。最初 INH・SM に耐性を有し、INH+RFP+EB+PZA 約3カ月の不規則内服の後再排菌し INH・RFP・SM 耐性となった。再排菌前2菌株と再排菌後6菌株ではまったく spoligotype が異なっており、多剤耐性菌は Beijing family に属するものと推測された。

Narvskaya (Russia) : 結核病棟内の多剤耐性結核集団感染⁸⁾。院内感染の推定される期間中当該病院に入院していた結核患者のうち、RFLP 分析から6例が同一菌株の多剤耐性菌を排菌していた。この菌株は RFLP 上 Beijing family に属しており、6人全員が HIV 陰性。他の risk factor は不明。うち1名は集団感染の関与は否定的(偶然の一致)。他の5例は耐性遺伝子変異も同一。5例中1例の慢性排菌患者が感染源、他の1例はこの病院の22歳看護師で、残る3例(いずれも結核で入院中の男性で15歳、52歳、52歳)が外来性再感染と推定された。この3例はすべて最初薬剤感受性結核で入院しており、治療中に多剤耐性菌を再排菌している。これらの菌は治療前の菌とはまったく RFLP が異なっていた。感染源との接触期間はそれぞれ5カ月弱、5カ月弱、1週間程度。L/e の可能性については述べられていないが、接触歴の短い1例は入院直後に多剤耐性菌の再排菌があり L/e の疑いが濃い。

伊藤(邦) : risk factor のない47歳男性患者に発生した外来性再感染発病による治療失敗例⁹⁾。治療前は全剤感受性で、治療中に多剤耐性菌を排菌した。L/e は否定的。感染源は不明。

以上の報告では、外来性再感染した菌が、初感染発病者を含む集団感染の原因菌である例や RFLP でクラスター形成する菌である場合が多く、強毒株と目される Beijing family の関与が散見される。また全例が感染源との濃厚暴露が高蔓延地帯の患者、もしくは結核病棟内の例であった。糖尿病等の risk factor の明らかかな者はいない。すなわち、外来性再感染の risk は宿主の状態のみに左右されるものではなく、暴露の程度や菌の virulence によっても大きく左右されることが示唆される。

3. 1. 2. Type 1b (治療失敗例や再発例に占める外来性再感染の比率)

治療失敗例や再発例で、系統的に治療前の菌株との比較を行った報告。結核患者における HIV 頻度が高率であるアフリカ地域の study で HIV 陽性率が不明な報告は除外した。

Raleigh (USA) : 26例の再発または治療失敗時の菌株と、治療前菌株との phage typing による比較¹⁰⁾。9例(34.6%)が異なる菌株であった。再排菌時に複数回の培養陽性が確認されているのは14例で、上記9例での状況は不明。L/e の可能性についても言及がない。

Otal (Spain) : 再発患者 (2~3年後) 5例での, 再発前後の RFLP パターンの比較¹¹⁾。どれも同一であった。Lemaitre (France) も 4例で同様の結果を報告している¹²⁾。

Das (Hong Kong) : 化学療法の臨床研究時に分離され 15年前後保存されていた菌株を用いた報告¹³⁾。再発は複数回の培養陽性と定義し, 再発例と治療終了後の IPC 例を分けて対象としている。ちなみに治療前と治療中最後の分離株対 (65ペア), および再発時の最初と 2 番目に得られた分離株対 (35ペア) 計 100ペアの RFLP 分析では 15ペアが「異なったパターン」(詳細不明/以下同様)を示したが, うち 4ペアはパターンの reading error で L/e の潜在的な重要性を物語るものと言える。再発 42例での治療中の菌株と再発時の菌株の比較(詳細不明)では 5例 (11.9%) が「異なったパターン」であったのに対し, IPC では 40例中 36例 (90.0%) が「異なったパターン」であった (いずれも reading error なし)。著者らは, これらの「異なったパターン」が外来性再感染なのか L/e なのか不明としている。同じ著者は Madras の材料を使用し IS6110 を利用して同様の検討を行っている¹⁴⁾。再発 30例中 11例 (36.7%), および IPC 例 32例中 29例 (90.6%) が「異なったパターン」を示した。この報告では 55.1% の菌株が RFLP 上 5バンド以下で信頼性は不明である。これを回避するため, 同じ Madras で IS6110 の代わりに direct-repeat probe を用いた検討を Sahadevan が報告している¹⁵⁾。再発 29例中 9例 (31.0%), IPC 例 15例中 13例 (86.7%) が「異なったパターン」を示したという。以上 3 報告の正確な解釈は不可能だが, IPC の多くに L/e が疑われ得ることは明らかであり, これを排除しないかぎり外来性再感染の正確な評価は不可能であることは示唆されよう。

Pillay (South Africa) : 治療開始後 5 週間以降 (再発や治療失敗を含む) に排菌した患者の最後の分離培養菌 (last positive culture : 以下 LPC) と, 治療前の菌との RFLP 分析による比較¹⁶⁾。19例中 3例 (15.8%) が異なっていた。うち 2例は HIV 陰性が確認されており互いの LPC の RFLP パターンは「ほぼ一致」した。L/e も考え難いとされている。他の患者属性は不明。これら 2 患者からの LPC 菌株は同じ病院に入院していた他の患者 3 例の菌株と「ほぼ一致」し, この 2例とこれら 3 例の患者との over-lap は約 2 カ月前後である。他の 1例については詳細不明である。

van Rie (South Africa) : 治療後の再発患者 16例 (15例は HIV 陰性と確認) における, 治療前菌株との RFLP による比較¹⁷⁾。12例 (75.0% / 全員が HIV 陰性) が治療前の RFLP パターンと相違していた。患者の risk factor については不明。しかし 16例中 8例では, 治療前ないし再発時の排菌は塗抹陰性かつ IPC で, この 8例中 7例が外来

性再感染と判断されている。L/e の可能性については言及されていない。Stead の同様の指摘¹⁸⁾ に対する van Rie の返答も明快さを欠く¹⁹⁾。

Sonnenberg (South Africa) : 治療開始後 6 カ月以降に培養陽性であった患者 57例 (うち 21例は HIV 陽性) のうち治療前後で RFLP 分析の可能な 48例の検討²⁰⁾。2例で RFLP パターンがまったく異なっていたが, 1例は L/e で他の 1例は HIV 陽性であったと報告している。対象が一部重複すると思われる同一グループの同様の報告では²¹⁾, HIV 陰性の治療後再発患者 18例中 1例 (5.6%) で RFLP パターンがまったく異なっており外来性再感染による再発と判断されている。他の患者属性は不明である。IPC や L/e の可能性については述べられていない。

Camirero (Spain) : HIV 陰性患者の治療後ないし治療中断後再発例 13例の検討²²⁾。治療前後の RFLP 分析で, 6例 (治療後再発では 4/5, 中断後再発では 2/8) が外来性再感染と判断されている。6例の外来性再感染菌株中 3例は同一菌株であった。L/e は考え難い。上記 6例中 3例はアルコール依存症, 1例は薬物中毒, 残る 2例は明らかな risk factor がない。

Bandera (Italy) : 6 カ月以上の間隔を置いて排菌した HIV 陰性の結核患者 22例の検討²³⁾。RFLP 分析を行い, 4例 (18.2%) が外来性再感染によるものと推定している。患者 risk factor や IPC, L/e の可能性については言及されていない。4例中 2例での外来性再感染菌株はこの地域における他の菌とクラスター形成している。

de Viedma (Spain) : 再発患者で HIV 陰性が確認されている 11例の検討。spoligotyping で 4例 (36.4%) が外来性再感染を疑われている²⁴⁾。4例ともアルコール依存症で 1例は薬物中毒も伴っている。IPC や L/e の可能性については言及されていない。

Krüüner (Estonia) : 治療前全剤感受性で治療開始したのち治療失敗した 11例の検討²⁵⁾。RFLP 分析により, 多剤耐性化した 5例 (45.5%) すべてが外来性再感染による治療失敗と推測されている。HIV status は不明。“immunocompetent” と記載されているが上記 5例中 3例はアルコール依存症である。5例中 3例は同一菌株の多剤耐性菌による治療失敗で Beijing family に属すると推定されている。残り 6例は感受性のままで外来性再感染ではなかった。IPC の状況は若干不明瞭。L/e は否定されていると述べられているが根拠は示されていない。

Jasmer (USA, Canada) : Rifabutin ないし Rifapentine での臨床試験を行った 1244名 (うち 240名が HIV 陽性) における外来性再感染の調査²⁶⁾。再発患者 79例中菌株比較可能な 75例ではわずか 3例 (4% / 2例は HIV 陰性, 1例は HIV 陽性) が外来性再感染と判断された。治療失敗とされた 15例中菌株比較可能な 13例ではすべて同一菌

株であった。また他に cross-contamination による「再排菌」と判断された例が6例観察されている。すなわち、この調査では異なる菌株の排菌が見られた場合には外来性再感染よりもむしろ L/e (cross-contamination 等) の可能性のほうがより高い。各サブグループでの詳細な HIV 陽性率は不明で、HIV 陰性者に限定した議論は困難であるが、HIV 感染の有無は外来性再感染による再排菌に影響を与えなかったとされている。

日本では和田が再発例10例中1例(10.0%)で治療前後の RFLP パターンが異なっていたと報告している²⁷⁾。会議録で詳細は不明である。

総じてほとんどの報告が IPC や L/e の可能性に言及していない。これは信頼性の面ではほぼ致命的である^{21)4)~16)26)}。加えて、Lambert²⁸⁾が指摘するように、再発率も外来性再感染率もそれぞれ部分的には異なった因子で決定されているものと予想されるため、各報告の比較もほぼ意味をなさない。以上の報告から外来性再感染の risk に関する有益な情報を得ることは若干困難である。

3. 1. 3. Type 1c (同一患者の経時的排菌における菌株の異同)

同一患者の経時的に見られた排菌における菌株の異同に関する報告で、多くは本来 RFLP の stability に関する study である。

Table 1 に諸報告の概要を示す^{29)~35)}。同一グループによる同一の対象群に対する study と思われるものや、同一患者で異なる時期に同じ菌株の排菌が見られたという1例のみの報告は除外してある。

治療経過中の serial isolate が主体と推測されるが、異なった菌株が検出された例は全体で7例(0.60%)にすぎず、うち1例は AIDS 合併の外来性再感染発病例であった。ほとんどの報告は IPC や L/e の可能性に言及していない。これらからは HIV 陰性者で治療経過中に異なる菌株を排菌する例は少ないものと推測される。

3. 2. Type 2 (薬剤耐性を根拠とする報告)

もっぱら薬剤耐性を根拠として外来性再感染を論じる報告。

3. 2. 1. Type 2a (症例報告)

個々の例での薬剤耐性の比較を根拠とした症例報告群。

Furtos (USA) : 看護師での症例報告³⁶⁾。当該看護師の結核患者との接触が始まる1946年8月時点では、胸部 X 線写真上既感染を示唆する石灰化を有していた。それ以降 SM 治療研究のための業務に従事したのち1947年4月に結核を発病し、高度 SM 耐性を示した。発病前のツ反は陰性であったという。業務上 SM 高度耐性菌排菌患者との接触は頻回濃厚であったと推測される。Furtos らは他の治療開始前初回治療患者385名に同様の感受性検

査を行っているが、1例も SM 高度耐性菌を見出せなかった。

McCoy (USA) : やはり看護師での報告³⁷⁾。SM 臨床導入以前にツ反既陽性が確認されている看護学生が、SM 耐性患者6名を含む結核病棟実習のうちに SM 高度耐性菌によって発病している。

伊藤(忠) : 1941年に結核に罹患し3年間治療を受けたやはり看護師の症例³⁸⁾。その後結核療養所での10年以上の勤務の後1956年に再発し、SM と PAS に高度耐性を示した。

中泉 : 化学療法普及以前にツ反陽転が確認されている3名(うち2名は胸部 X 線写真上も既感染を示唆する)の結核患者に関する報告で初回 SM (2例は PAS 耐性も伴う)耐性を示したと報告している³⁹⁾。やはり3名とも看護師であった。

Ormerdo (England) : 若い兄弟の再発の報告⁴⁰⁾。菌陽性で SM・INH・PAS に感受性を示しこれらの薬剤によって治療を受け治癒した2人の兄弟の再発で、再発時使用していない SM・RFP・EB・CPM に耐性を示した。兄弟の母親は兄弟再発の前年に、同じ4剤に耐性を示す重症結核で死亡している。この母親は入院を長期間拒み、塗抹陽性が確認されてからの家庭での息子兄弟への結核菌暴露は13カ月に及ぶ。兄弟には特に risk factor は見出せない。

馬場 : 外来性再感染発病と思われる独立した1例と、互いに接触のある3例の計4例の報告⁴¹⁾。第1例は69歳の女性、塗抹陽性全剤感受性初回例で INH+SM+PAS にて入院治療中、6カ月目に再排菌した。再排菌時には INH・SM・PAS のほか使用していない RFP・EB・KM・TH・CS に耐性化していた。感染源は特定できず、患者に特に risk factor も見出せない。第2例は48歳女性、塗抹陽性全剤感受性初回例で6カ月の INH+RFP+EB+PZA (PAS を5日間のみ使用) による入院治療を受け治癒、その1年9カ月後に培養陽性となった。再発時には INH・RFP・EB・PAS のほか SM・KM・TH・CPM・CS にも耐性を示した。感染源は不明で、risk factor も見出せない。第3例は54歳女性で強皮症にてステロイド内服中の塗抹陽性全剤感受性初回治療例で INH+RFP+SM+PZA による6カ月の入院治療にて治癒し、治療終了後も結核病棟にとどまっていた。治療終了の10カ月後に第2例が再発にて入所し4カ月間同室となった後に再排菌した。再発時の耐性は第2例再発時の菌と同一であった。この例は再排菌の13カ月後に結核死している。第4例は51歳の女性でほぼ全盲に近くかなりの痩せ型であった。塗抹陽性全剤感受性初回治療例で INH+RFP+SM による6カ月の入院治療で治癒したが、化学療法終了後18日目の検痰で再排菌しており、第2例再発時

の菌と耐性は同一であった。初回治療開始2カ月目に8日間のみ、死亡直前の第3例と同室している。第4例も再排菌後4カ月で結核死している。いずれの例でも再排菌時に降複数回耐性菌が検出されており人型菌であった。

大場：60年以上前（1940年以前）に結核性胸膜炎の既往のある糖尿病を有する82歳の初回治療の患者に多剤耐性結核菌の排菌を見た例を外来性再感染発病の疑いとして報告しているが、会議録の限られた情報しか得られない⁴²⁾。

露口：大量慢性排菌の多剤耐性結核患者から、全剤感受性結核で治療中（63歳男性）ないし治療終了後と思われる患者（53歳男性）2例への外来性再感染と考えられる事例の報告⁴³⁾。前者は3.5カ月間感染源と同室で、もう一方は「数回の接触」とされ、2名ともHIV陰性だが糖尿病がある。他にも看護師2名と家族1名が同一感染源から感染発病しており、すべての例で感染源との菌株が同一であることはRFLPでも確認されている。

以上の報告ではやはり、看護師の事例や集団感染の一部としての事例が目立つ。Type 1aの項でも観察されたと同様、菌側の因子や暴露の程度も外来性再感染を左右する大きな因子の1つであることを示唆するものであろう。

3. 2. 2. Type 2b（感性菌を保持していると推定される患者での薬剤耐性率）

感染時期や治療歴から薬剤感受性菌を有していると推測される者での、薬剤耐性率に関する報告。

Thomas（England）：初回薬剤耐性（SM and/or PAS）患者9例中3ないし4例が、既往歴や胸部X線写真から外来性再感染発病と推論しているが、若干情報は不鮮明である⁴⁴⁾。

大里：菌陽性結核患者菌株200例のINH, SM, PAS耐性率を調査した報告⁴⁵⁾。化学療法普及以前に感染したことが確実である患者74例中、厳密な検査で3薬剤のうちいずれかに耐性の菌を排菌していた患者が5例（6.8%）いたとしている。

北本：未治療結核患者でのINH, PAS, SM耐性率に関する報告⁴⁶⁾。67例中耐性菌は4例で、そのうち2例（3.0%, SM耐性およびSM+PAS耐性）はSM, PAS登場以前にツ反陽転が確認されているとしている。この2例は1名が看護師、1名は運転手で両者とも結核暴露riskの高い者であった。

佐藤：未治療患者でのINH, PAS, SM耐性率に関する報告⁴⁷⁾。104例中薬剤耐性11例、そのうち8例（7.7%）で化学療法が一般に普及する1949年以前にツ反陽転が確認されており、外来性再感染と推測されている。

岩崎：全国の結核療養所従業員の結核発病率を調査し

Table 1 Report on stability of strain type in serial isolates

Reporter (Reference No.)	Study field	Strain typing method*	Patient number	Patient character	Sampling period (mean) *	Sampling No./patient (mean)	HIV+(%)	Emergence of totally different strain	Remark on totally different strain
Yeh ²⁹⁾	USA	IS6110, PGCR	49		90d-3y	2	NR	0	
de Boer ³⁰⁾	Netherlands	IS6110	546		0->210d	2-9	10.8%	2 (0.37%)	1 patient was an AIDS case with well documented re-infection, detail of another is unknown (re-infection or laboratory error)
Soini ³¹⁾	USA	IS6110, SPT	133		1-1043d (87d)	(2.1)	NR	0	
Warren ³²⁾	South Africa	IS6110	346		0-2203d	NR	NR	2 (0.58%)	Detail is unknown (re-infection or laboratory error)
Cave ³³⁾	Switzerland	IS6110	18		8m-4.5y	(2.3)	NR	0	
Nieman ³⁴⁾	Germany	IS6110, SPT	56	drug resistant	1-772d	2-10 (2.9)	NR	0	
Godfrey-Faussett ³⁵⁾	African countries	IS986/6110	25		NR	2	NR	3 (12.0%)	Detail is unknown
Total			1173		0d->6y			7 (0.60%)	No well-documented exogenous re-infection nor double-strain infection cases in HIV negative persons

NR=not reported *; PGCR=polymerase chain reaction, SPT=spoligotype *; d=day, m=month, y=year

た報告⁴⁸⁾。菌陽性患者83例中薬剤耐性は18例で、このうち1945年以前に初感染を経験していると考えられる例が4例(4.8%)あったとしている。

Canetti (France)：結核患者9496例(1963～70年)の年齢別初回薬剤耐性の検討⁴⁹⁾。15～19歳での初回耐性率13%に対し、ほとんどが抗結核薬登場以前に感染していると推測される60歳以上でも初回耐性率が7.6%であったとしている。

伊藤(邦)：再発患者の薬剤耐性調査の報告⁵⁰⁾では、再発患者200人中耐性検査の結果から外来性再感染による再発を疑われる者が3例(1.5%)見出されている。

薬剤感受性菌による外来性再感染発病は薬剤耐性菌によるそれよりも多いと推測すれば、上記の報告ではいづれにせよ「外来性再感染による発病はきわめて稀である」という見解とは相容れない数値が多いと思われる。Type 1aやType 2aの項と同様看護師での事例も散見される。しかし報告によっては、以前の感染または発病の診断の確度、耐性の定義や感受性検査手法の質の問題もあり結論の信頼性については不明である。

3. 3. Type 3 (重感染による結核)

治療前ないし死亡後の同一患者から、同時に異なった菌株を検出した事例に関する報告。

Mankiewicz (Canada / Eskimo)：超高蔓延で知られたエスキモーでの結核患者233名の治療前結核菌培養からそれぞれ3コロニーを任意に選び出して phage typing を行った報告。33例(14.2%)で異なる phage type を検出し重感染が疑われた⁵¹⁾。L/eの可能性については述べられていないが、同時にランダムに混合して blind で行われた白人の患者150名での同様の検索では重感染例はなかった。

Bates (North America)：同一患者で異なる2つ以上の臓器から分離された菌の phage type の報告⁵²⁾。87例で比較を行い3例(3.4%)で異なる phage type を検出した。いずれも喀痰と尿中の菌の違いで、2例はアルコール依存症、1例は糖尿病で、粟粒結核は1例のみであった。L/eの可能性は言及されていない。

Challu (India)：結核患者の痰と尿からの分離菌の比較⁵³⁾。236名の結核患者に尿の抗酸菌培養を行い、培養陽性35例中11例で喀痰中の菌との phage type を比較し、4例が異なっていたとしている。しかしこの4例の尿中菌の phage type はすべて同一で、他の3例で尿および喀痰から検出されている菌とも一致しており、L/eの可能性は否定できない。

Palvic (Austria)：2つの集団感染事例に同時に暴露した“immunocompetent”とされる結核患者(HIV status不明)の報告⁵⁴⁾。治療前培養菌のRFLPで両集団感染事例の菌の混合パターンを示した。繰り返し確認されてお

り、L/eの可能性は否定されている。

Yeh (USA)：ホームレスの患者での重感染例⁵⁵⁾。治療前培養菌のRFLPで、2菌株の混合パターンを示し、治療開始5カ月目の排菌(不規則内服あり)では一方のみの菌株となっていた。L/eは否定されているが他の risk factor や HIV status は不明。

de Boer (Netherlands)：1277菌株でRFLPの混合パターンを探索したが重感染を示唆する例は1例も見つからなかったと報告している⁵⁶⁾。

du Plessis (South Africa)：高蔓延地帯における結核患者13例の培検例(1例は切除肺)の検討⁵⁷⁾。肺内の異なる病変、縦隔リンパ節、肺外結核病変からそれぞれ菌を培養し、3種類のRFLPを用いて分析した。患者はすべてHIV陰性で、1患者あたりの培養陽性病変は3～15個。2例(15.4%)で、肺内の異なる病変から繰り返し2種類の異なる菌株が検出されている。L/eは否定的である。

Braden (USA)：医療廃棄物処理に従事する結核患者での重感染の報告⁵⁸⁾。処理される医療廃棄物には結核菌陽性の使用済み培地なども含まれ、これを感染源とした複数の患者発生が確認されている。重感染の患者はHIV陰性で薬物中毒の既往がある。診断時最初の検痰で多剤耐性菌を、治療開始41日目に感受性菌を排菌しそれぞれのRFLPパターンはまったく異なっていた。初回検痰翌日の検痰では両者のRFLPの混合パターンを示し、固形培地上の個々のコロニーについてのRFLP分析でも2菌株での混合培養が確認されている。L/eは慎重に検討され否定されている。

Richardson (South Africa)：治療初期の連続培養菌の検討⁵⁹⁾。HIV陰性結核患者136例の連続培養菌株にRFLP分析を行い、5例は最初とそれ以降の菌株が異なるため除外(L/e)されている。残る131例中7例で重感染が疑われた。このうち最終的に4例はL/eと判断され、3例(2.3%)が重感染と推定された。3例とも治療初期に2菌株の混合培養を示し(2例では繰り返し確認)、その後一方の菌株のみの排菌となっている。3例とも一方の菌株はBeijing familyに分類される同一の菌株に属している。1例で検出されている2種類の菌株は、いずれもこれ以前に配偶者(外来性再感染による再発者)が排菌していたことが確認されている。

Warren (South Africa)：治療前患者の培養菌におけるBeijing familyとnon-Beijing familyの混在を検討した報告⁶⁰⁾。対象患者群にHIV検査は行われていないが、この地域の結核患者のHIV陽性率は10%とされている。核酸増幅法を用いたstrain typing (PCR-ST)とspoligo-typingを使用し、PCR-STはBeijing familyとnon-Beijing familyのそれぞれを検出するのに2種類のprimer計4種

類を用い、2つの primer による結果が同じ場合のみ結果を採用し他は L/e として除外している。対象となった 192 例中 6 例は、L/e として除外され、残る 186 例中 35 例 (18.8%) は 4 種類の primer すべてに陽性を示し Beijing family と non-Beijing family の混合感染と判断されている。Beijing family に感染している者のうち 57% が混合感染であった。これらを spoligotyping で検討した結果では、9 例 (4.8%) のみが混合感染パターンを示した。この結果の齟齬の原因は不明である。

以上の報告からは、濃厚接触や菌の virulence が高い場合には、重感染はそれほど稀なものではないことが推測され、すでに述べたと同様のことが示唆される。またこれらのデータからは、外来性再感染の成立そのものは稀ではないことも示唆される (本稿 4. 項参照)。

3. 4. Type 4 (既感染者ないしその可能性の高い者における結核感染)

同一患者での菌株の異同は検討されていないが、結核既往を含む既感染者に新たに感染し発病したと推測されるケースの報告。

Nardell (USA) : ホームレス救護施設における集団感染事例での外来性再感染発病の報告⁶¹⁾。49 例の発生病例中 27 例が INH・SM に耐性を示し、これらに phage typing を行った 22 例では全例で Phage 型が一致した。これらの感染源と推定される患者が特定されている。22 例中 3 例に結核治療歴があり、1 例は以前の感染が確認され、計 4 例は外来性再感染発病と推定された。4 例中 2 例はアルコール依存症、1 例は統合失調症と記載されている。

Dwyer (Australia) : 複数のホームレス救護施設で発生した結核患者の検討⁶²⁾。1984～1991 年に発見され対象に該当する 24 例のうち 19 例に RFLP 分析を行い、18 例が同一の菌株であった。この集団では高い既感染率が推定されることから、外来性再感染の関与が疑われている。HIV status や risk factor は記載されていない。ホームレス以外のこの地域での結核患者 571 人の検討では、上記と同一の菌株によるケースがさらに 9 例発見されている。

Turett (USA・New York) : 糖尿病を有する 60 歳の患者の報告⁶³⁾。1951 年に結核の治療を受けた病院の清掃員で結核患者の隔離室も受け持っていた。糖尿病はよくコントロールされており HIV は陰性。再発時 strain W に属する多剤耐性菌に罹患しており、この病院に strain W を有する結核患者の入院歴も確認されている。L/e は否定的。strain W は New York に 1980 年代に出現したと考えられており⁶⁴⁾、耐性パターンからも外来性再感染と推定される。

倉澤 : 建設作業場での結核集団感染事例で発見された 13 例の排菌患者の報告⁶⁵⁾。RFLP 分析を行った 11 例中 9

例はパターンが一致しこのうち 1 例から他の 8 例に感染発病したと結論された。この 8 例は生活歴から当該建設作業場に入る以前に既感染であった可能性が高いと推定されている。HIV は全例陰性で糖尿病の合併は 1 例のみ。

近藤 : 老健施設入所者間の結核集団感染の報告⁶⁶⁾。82 歳の感染源から、若い職員を含む 26 例に感染発病し、RFLP 分析が行われた感染源を含む 19 例の検討では 18 例が同一菌株であった。著者 (近藤) らの病院に入院した感染源を除く患者 12 例 (平均 80.6 歳) 中では 9 例の菌株が同一であることが確認されている。全例何らかの合併症を有していた。1995 年に 80 歳になる年齢層の既感染率は 88% と推定されており、多くが外来性再感染であろうと推定されている。

これらの報告からも外来性再感染における菌側の因子の重要性がうかがわれる。上記以外に川田は 61 歳の男性から、16 年前に結核治療歴のある 46 歳の男性に外来性再感染したと彼らが推定する例を報告しているが、病歴からは逆の感染ルートも否定はできない⁶⁷⁾。このほか高齢者夫婦間での同一菌によるほぼ同時の発病を報告した例が 3 例⁶⁸⁾⁶⁹⁾ 報告されているが、長年同居していたとすれば外来性再感染と断定するにはやや論拠に欠けるように思われる。

3. 5. Type 5 (発病率の違い)

結核既感染者と未感染者が同等の結核菌暴露を受けた後の発病率の差、ないし既感染者での結核菌暴露歴別に見た発病率の差を調べた報告。

Stead : 化学療法登場以前の Oslo, London, Copenhagen の医学生や看護学生を主とした 3 つの報告をまとめて、Table 2 のような結果⁷⁰⁾ を記載している (relative risk の部分は筆者が追加)。観察開始時のツ反別に、結核菌への濃厚接触があった集団となかった集団での発病率を person-year で見ている。観察開始時既感染未発病者の RR は Table 2 のように計算され、4.8～22.9% となる (3 つの報告を合わせて 8.5%)。Stead 自身はツ反陽性者の結核菌暴露別に見た場合の発病率の差 (1.8 倍) を病院業務に伴うストレスのためとしており、ツ反陽性者のほとんどの発病は内因性再燃によるものと結論している。Romeyn はこの Stead の報告の 3 年後にデータを再分析し⁷¹⁾、ツ反陰性者の conversion rate から計算された周囲からの infectivity が低い場合を除いて、ツ反陽性者からの発病率とこの infectivity が非常によく相関することを示しており、既感染者における外来性再感染発病のリスクは無視し得ないと主張している。

Badger (USA) : 看護学生の入学時のツ反別に見たその後 15 年間の発病率の報告⁷²⁾。ツ反陽性者 (観察開始時に結核の所見なし) の発病率 8.3% (31/374) に対してツ反陰性者の発病率は 11.0% (40/362) と統計的有意差を認

Table 2 Disease rate (/1,000 person-year) related to tuberculin status and TB exposure⁶⁹⁾

TB exposure status	Heavily exposed		Not particularly exposed		Relative risk of disease due to exogenous reinfection in tuberculin positive persons when re-exposed to TB (compared with tuberculin negative persons)
	Negative	Positive	Negative	Positive	
Tuberculin status at the beginning of observation					
Study site	a	b	c	d	(b-d) / (a-c)
Oslo	141	12.4	10.6	6.1	4.8%
London	25.1	8	4.1	3.2	22.9
Copenhagen	40.6	3.7	13.8	2.1	6.0
Total	49.4	7.6	10.8	4.3	8.5

めていない。ツ反陰性者では在学中に78.7%でツ反陽転が確認されている。結核菌暴露 riskの低い同質の集団でのデータは示されていない。

小池：夫婦間の結核に関する調査⁷³⁾。配偶者の結核診断時におけるもう一方の配偶者の結核発病率は、結婚前ツ反陽性でレントゲン正常であった者では1.8% (12/669) に対して、結婚前ツ反陰性健康者で8.9% (62/697, ツ反陽転者は279/697) であった。内因性再燃に関連して小池のデータを引用する文献の多くは、初感染からの発病率としてツ反陽転者に対する発病率22.2% (62/279) を1.8%と比較するが、外来性再感染を過小評価する印象を与えやすい。配偶者に結核がない場合のデータは得られない。結婚前ツ反陽性の者の半数以上は同居年数3年以下であった。

千葉：ツ反別に見た結核菌暴露後発病率の報告。暴露後のツ反陽転者における発病率21.7%に対して、ツ反既陽性者の同等暴露後の発病率は0.25%であった⁷⁴⁾。千葉はこれを外来性再感染が稀であることの傍証としているが、小池のデータを引用する文献と同じくこの比較では外来性再感染を過小評価する印象を与えやすい。暴露後のツ反陽転率は不明である。

鳥尾：結核病院職員の発病率に関する調査⁷⁵⁾。観察開始時すでにツ反陽性であった職員のうち観察期間中、医師/看護師と事務職(濃厚接触なし)では発病率に差がない(前者で0.15% = 3/1961 person-year, 後者で0.32% = 4/1265 person-year) が、細菌検査従事者では1.34% = 6/449 person-yearと高くて高い数値であった。観察開始時ツ反陰性者の陽転率は不明である。

北：就職時ツ反別に見た結核病院勤務看護師の発病率の報告⁷⁶⁾。ツ反既陽性者の発病6.5% (29/447) に対しツ反陰性者の発病率71.5% (93/130) として初感染発病説の根拠の一つとしているが、初期変化群やフリクテンを除くと前者4.3% (19/447), 後者23.8% (31/130) となり、Stead⁷⁰⁾のデータに類似してくる。

Stead (USA)：老人ホームでの結核集団感染事例の報告⁷⁷⁾。以前にツ反陽性と判明している濃厚被暴露者42

名からの発病はゼロであったのに対し、同等の暴露を受けた以前ツ反陰性の者65名(ほとんどは疫学的に既感染者と思われる)からの発病は10名であった。後に Stead はこれを基に、既感染者であっても感染後長期を経てツ反の陰性化をきたした者では発病阻止の免疫力も低下し再暴露後の発病率も高くなり、よって高齢者では外来性再感染による発病の riskが高くなると推測している⁷⁸⁾。

上記で調査対象となっている者のほとんどは(明らかにはされていないが) BCG未接種であり、ツ反陽性者は既感染未発病であると推測される。これらの報告では、初感染後 primary complex の胸部 X線写真上での一過性陰影の扱いはほとんどの報告で不明瞭であり、これも外来性再感染を過小評価する要因の一つとなっている可能性がある⁷⁶⁾。また外来性再感染発病の riskの評価対象として、感染後発病 riskの低い素因を持つ population (感染したが発病しなかった集団) が選択されている可能性があり、これが RR を過小評価する bias となっている可能性は否定できない。この bias の大きさに関する推定は不可能だが、仮に Stead が恣意的にストレスによる発病率の差とした1.8倍⁷⁰⁾を、やはり恣意的にこれに用いた場合、Table 2 から計算される RR は15.3%に修正される。これは最適な状況下での BCG の防御効果 (80% 程度の risk reduction) とあまり変わらない。

3. 6. Type 6 (再発患者等における RFLP によるクラスター形成率)

以前の結核感染ないし発病が確認されている、再治療者を含む新規登録患者の菌株でのクラスター形成率を調べ、これらの病態での外来性再感染による発病の比率を推定するもので、2つの報告がある。

Heldal (Norway) の報告では⁷⁹⁾、RFLP 分析可能な54例中3例は laboratory cross-contamination として除外され、残り51例中38例に以前の結核歴(感染または発病)が確認された。このうち6例(6/38 = 15.8%) が前後4年間の菌陽性結核患者の菌株とクラスター形成し(クラスター数については言及されていない)、したがって外来性再感染と判断されている。これらが index case である

可能性については言及されていない。

van Rie (South Africa) の報告では⁸⁰⁾、薬剤耐性結核患者 63 例 (うち 54 例に HIV 検査がなされすべて陰性) 中、45 例が前治療歴を有していたが、このうちの 28 例は RFLP 分析で 3 つのクラスターを形成し、したがって 45 例中 25 例 (55.6%) が外来性再感染と判断されている。

いずれも「外来性再感染による発病がきわめて稀である」とする見解からは離れた数字であるが、クラスター形成をそのまま recent infection とする推論の確度については不明である⁸¹⁾。しかし recent infection の過大評価になっている可能性も高く⁸²⁾、これらの報告から外来性再感染の risk に関する実際の推定は得られそうにない。地域全体のクラスター形成率から、recent infection による発病が従来の推定よりも多い (10% vs. 40%) として外来性再感染発病の重要性を推論する報告⁸³⁾も同様である。

3. 7. Type 7 (その他)

この他 Styblo (Canada/Eskimo) はエスキモーでの老年者に見られた経時的罹患率の減少は、外来性再感染の存在を仮定しなければ説明し難いと述べている⁸⁴⁾。

4. 外来性再感染そのものについて

外来性再感染という現象そのものの定義は一見明らかでないようであるが、実際には不分明である。常識的には「菌の吸入により、それ以降の疾患の原因となりうる確認可能な病変 (感染巣) が形成される場合」を感染というのであろう。しかし確認可能な病変が形成されても菌が生きているとは限らず、また生きた菌が潜在するために容易に確認可能な病変形成が必須なのかどうかも不明瞭である。外来性再感染ではこれらのことはさらに不明瞭であるが、便宜上、この 4. 項においてのみ外来性再感染そのものを暫定的に「特異免疫が成立している個体に菌が吸入されて確認可能な病変が形成されること」と定義することとする。

では、上記の意味での外来性再感染そのものは稀か？

これに関して現時点でこれに確定的に答えることはできない。

病理解剖での所見から、初感染巣が治癒しているにもかかわらず他に比較的新しい病変が形成されている場合を外来性再感染によるものと考えて、外来性再感染 (による発病) の重要性を推定した論文は Canetti らのもの⁴⁹⁾を含めていくつか存在しているが、北が言うように⁸⁵⁾こうした病理学的推論の信頼性は今ひとつであるように思われる。しかし動物実験では特異免疫が成立している個体でも、外来性の再暴露時には、免疫のない個体となんら変わりのない感染病巣を形成すると報告されている⁸⁶⁾。少々状況が異なるが、BCG 既接種者では、初感染病巣が形成される率そのものは BCG 未接種者と同等と報告

されている⁸⁷⁾。

Rich は彼の有名な結核発病論の著書で、「内因性再燃の際の初期管内性菌転移では菌量は少量であろうからこれらが明瞭な発病のもとになり得るのであれば外来性再感染もおきて当然である」という趣旨のことを述べている⁸⁸⁾。管内性転移と外来性の菌吸入では侵入手段は異なり菌量も違う可能性があるとはいえ根本的に異なる事象とも考えにくい。また Dannenberg は、ウサギの感染実験の観察から初感染病巣の形成には特異的免疫は関与しないと述べている⁸⁹⁾。

以上から上記での定義による外来性再感染そのものが稀であることは自明のことではないように思われる。理論的に考えればむしろ再暴露があった場合、外来性再感染による感染病巣の成立そのものはそれほど完全に阻止されるようなものではなく、(BCG 接種後のように、形成される病変自体は未感染者のそれより小さなものである可能性は高いが)、未感染者の場合とあまり変わらない確率で形成されてもおかしくないように思われる。たとえば本稿 3.3. 項のいくつかのデータ (たとえば文献 57) はこのことを例示するものであるかもしれない。少なくとも、上記のように感染病巣形成としての外来性再感染成立自体を稀とする根拠は薄弱であり、「外来性再感染は稀である」という説は正確には「外来性再感染による発病は稀である」と言い直されるべきものであろう。

しかし推論の基盤が少ない以上外来性再感染そのものの確率をこれ以上推論するのは無意味であろうし、もともと臨床家の究極的な関心事は外来性再感染そのものではなくそれによる発病である。

本稿 3. 項においては基本的に外来性再感染の語句をこれによる発病を意味するものとして使用してきたため、以下においてもこれに従うこととする。

5. 内因性再燃説の構成

いわゆる「外来性再感染説」の内容に関する定式的なものは存在していないように思われるが、筆者の理解ではこれは結核高蔓延時代を背景として「ほとんどのヒトは乳幼児期に結核菌感染し、成人期以降の結核発病は外来性再感染による」という説であると思われる。これと対立する意見として、周知の初感染発病学説ないし内因性再燃説が挙げられるが、これらの内容についてもやはりそれほど厳密な定義がないまま、これらの学説名のもとに漠然と諸種の命題が想定されている。本邦では多くの者が、初感染発病学説と内因性再燃説は同一の内容を指すと理解しており、教科書にも明記されている。たとえば『結核病学Ⅱ 疫学・管理篇』⁹⁰⁾には「……これを内因性再燃説……また日本では特に初感染発病学説と言い……」と記載されている。筆者の理解ではこの初感染発

病学説ないし内因性再燃説には以下の3種類の命題が混在しているように思われる。筆者の語感からすれば初感染発病学説は命題Sを指し、内因性再燃説は命題GおよびNを指すように思われるが、学説の歴史的経緯もありそれらを恣意的に確定することは無意味で有害であろう。よって本稿では以下これらの学説名を用いず以下の命題記号を用いて記載を進める；

命題S：「高蔓延状態でも成人になって初めて感染を受けるヒトも多数おりこれらの成人期初感染者から感染後数年以内に発病するものが多い」

命題G：「外来性再感染による発病はあり得る事態ではあるが稀である」

命題N：「感染から時間が経過した場合の結核発病でもそのほとんどは内因性再燃による発病である」

命題Sを支持する論拠は千葉の著名な業績⁹¹⁾を代表とする諸種のデータによって明らかであり、これに反対する者はいない。命題Gと命題Nは相互に関連はしているが(外来性再感染による発病の可能性をゼロとしないかぎり)独立した主張である。ここで重要と思われるのは、論理的に命題Sから命題Nや命題Gは直接帰結しないことである。加えて命題Sと命題Gの結合から命題Nも帰結しないし、命題Sと命題Nの結合からも命題Gは帰結しない。

命題Nが真実かどうかは、対象集団における内因性再燃のrisk、結核菌再暴露のriskの程度、および外来性再感染のriskに依存し、外来性再感染による発病riskが実質ゼロでないかぎり状況依存的である。すなわち命題Gと命題Sからは「外来性再感染による発症が内因性再燃のそれよりも常に圧倒的に少ない」ことは直接帰結しない。同様に命題Gは、命題Sと命題Nの結合からも理論的に帰結しないことは明らかである。

命題Sが真であることは疑いが無いが、このことはなんら命題Gや命題Nの真偽を決定し得ない。命題Gや命題Nの真偽は、命題Sとは独立して論証されなければならない、ということになる。

6. 命題Gおよび命題Nの論拠

では、これまで命題Gないし命題Nを直接に支持すると考えられてきた根拠はなにか？ 青木による広範な総説⁹²⁾に述べられている「初感染学説を支持する論拠」のうち、命題Sではなく命題Gないし命題Nを支持するヒトでの7つの論拠を以下で順に検討する(アンダーライン部分)。

成人の発病の場合周囲に感染源が発見されることが少なく、故に内因性再燃がほとんどであろうと推論される：前半部分が命題Sについても言えることなのであれば「故に」以降の後半の推論は妥当性を欠くように思われ

る。

慢性肺結核症の多くは初期変化群と同側に始まることが多い(80%前後)：初感染発病ないし内因性再燃のすべてが初感染巣と同側に慢性肺結核を形成し、外来性再感染が両側均等に慢性肺結核病巣を形成すると仮定する。さらに内因性再燃と外来性再感染がそれぞれ50%の確率で発病の原因になっていると仮定すると、初感染巣と同側に慢性肺結核病巣が形成される確率はこれだけで75%となる。よってこれは命題Gないし命題Nを支持する論拠となりえない。

初感染病巣は全肺に均等にできるが慢性肺結核は肺上部に集中する：外来性再感染早期の気管内転移を想定すればなんら命題GないしNを支持しない。

老年者の結核では80%で発病前の胸部X線写真で小病変が認められる：外来性再感染が稀ではない論拠としても通用し得る。

年齢階級別罹患率は各年齢の若いころの感染率とよく相関する：感染危険率が経年的に著明な低下をきたした場合を考えれば(3.7.項のStybloの議論⁹⁴⁾も参照)、直接は命題Gや命題Nを支持しないと思われる。

免疫成立後も結核菌は休止菌(persister)として長く病巣内に生存し得る：Canettiは逆に、初感染病巣組織を培養した結果、10年後以降(推定)では95%近い病巣で菌が培養されないことを外来性再感染説の根拠のひとつとしている⁹⁵⁾。いずれにせよ、休止菌の残存可能性は感染後長期を経た内因性再燃発病の可能性を意味するが、この可能性自体が、外来性再感染が稀であることの根拠とはならないし、感染後長期を経た発病のほとんどが内因性再燃と推論する根拠にもならないと思われる。

同様の結核菌暴露を受けた場合でも既感染者では未感染者に比して発病者は少ない：これは命題Gないし命題Nを支持する非常に有力な根拠であるように思われるが、問題はそのrelative riskである。これについては本稿7.項で別に論じる。

以上から命題Gも命題Nも、命題Sを支持する確かなデータ群に比べると論拠が弱い感は否めない。それでもこれらは本邦で一般に広く支持されてきた。たとえば日本の『結核・第2版』では「現在では外来性再感染は起こり得ることは認められているが、2次結核の多くは内因性再燃によるのであろうというのが大方の見解である」と記載されており⁹³⁾、日本結核病学会教育委員会編の『結核の基礎知識—改定版』では「ヒトの結核では外来性再感染は稀である……」とある⁹⁴⁾。この事態はおそらく、千葉の業績により命題Sが強固な論拠とデータに裏付けられたため、命題Sの支持/証明から同時に命題Gおよび命題Nが同様の堅固さをもって結論されたかのような錯覚を与えたため(もしくは外来性再感染説のす

べてが間違っているとの印象を与えたため)ではないかと推論される。実際海外の text では命題 S に関して否定するものはないが, 命題 G や命題 N に関しては大体が慎重に結論を保留するものが多い。たとえば Rieder は “Protection against re-infection is incomplete... Vynnycky and colleagues have assessed the protection afforded by a primary infection against re-infection... the protection is approximately 40%”⁹⁵⁾, Comstock は “It is now clear that reinfection from a new source case can occur. However, it is still uncertain how often re-infection is responsible for the development of manifest disease”⁹⁶⁾と記載しており, 日本での記載との温度差が感じられる。

7. 外来性再感染による発病の risk

未感染者と比較した場合の外来性再感染による発病の relative risk を推論しうる文献はわずかに Stead⁷⁰⁾ だけであるが, Romeyn の文献⁷¹⁾はこのデータの信頼性のある程度裏書きするものであろう。Stead⁷⁰⁾から推定した8.5%という relative risk はやはりかなり低いと思われる。この数字をそのまま用いた場合, 初感染によるその後の発病率が感染後10年で10%とすると, 外来性再感染でのそれは大雑把に約1%となる。たとえば50%の確率で未感染者に感染が成立するような結核菌暴露状況下では, 既感染者はその後10年以内に約0.5%の確率で外来性再感染による発病をきたすことになる。初感染と同様に外来性再感染による発病の80%が外来性再感染後2年以内に起こると仮定すれば, 暴露後2年以内の外来性再感染発病率は0.4%と推測される。これは「稀」と言ってよいかどうかは微妙な数字である。しかし, 感染後5~7年以上を経た場合の内因性再燃による発病率は年間0.01~0.2%と推定されており⁹⁷⁾, これを仮に0.1% (人口10万あたり100) とすると, 老年者におけるこの程度の「内因性再燃率」を問題としてきた本邦で, この外来性再感

染 risk を「きわめて稀」とするのはかなり恣意的でもある。また, 外来性再感染菌が潜在的に致死的な多剤耐性結核であった場合には即座に「きわめて稀」として扱ってよい数字ではないものと思われる。少なくとも, 命題 G を外来性再感染による発病率が限りなくゼロに近いという意味で受け取るのであれば, 現在の理解の範囲内では棄却されなくてはならない。

また, 初感染後5~7年以上を経て「未感染者の50%が感染するような結核菌暴露状態」に置かれた既感染者の状況を考えた場合, 上記と同様にその後2年間の外来性再感染による発病率は0.4%であり, 内因性再燃のそれは上記の仮定によれば0.2%と計算される。すなわち, 命題 N も無条件に真として受け取るべき命題ではなく, やはり基本的には棄却されるべきであろう。

3.5. 項で既述したように上記の8.5%という数字は過小評価の疑いがあり, 既感染未発病であることによる bias の数字次第では最適な状況下での BCG による発病予防効果とそれほど変わらない可能性すら出てくる。

8. 外来性再感染による発病の risk factor

命題 G および命題 N が棄却されたとしても, 外来性再感染による発病は高齢者や免疫抑制者等の特殊な宿主にのみ起こる事象ではないかという推測は残る。これを検討するため, 3. 項で検討したある程度信頼し得る文献で何らかの患者情報が記載されている文献を基に集計を行った^{3)~10)17)18)20)22)~25)36)~43)46)50)52)54)~59)61)63)64)}。

全部で93例の外来性再感染または重感染が記載されている。HIV に関しては1982年以前の報告例は HIV 陰性とし, HIV に関する情報のない報告では, HIV 陽性率の低いと思われる日本, Estonia, German の報告では陰性とした。よって USA および South Africa からの報告で HIV の情報のない8例を除外し85例を検討の対象とした。

Table 3 Distribution of age and sex among exogenous reinfection cases

Age	Without apparent risk				With risk		
	Total	Sex		Unknown	Total	Sex	
		Male	Female			Male	Female
10-19	1	1	0		0		
20-29	15	7	8		1	1	
30-39	10	3	7		5	5	
40-49	8	4	4		7	7	
50-59	8	8	0		5	2	3
60-69	2	1	1		3	2	1
70-79	1	1	0		3	1	2
80-					6	2	4
Unknown	10	2	3	5			
Total	55	27	23	5	30	20	10

このうち、何らかの risk factor が記載されているもの 30 例 (糖尿のみ 5 例, 糖尿+痴呆 1 例, アルコール依存症のみ 12 例, アルコール依存症+薬物中毒 1 例, 薬物中毒のみ 1 例, 痴呆 6 例, 極端なやせ・RA・強皮症+ステロイド投与・痴呆+肺癌それぞれ 1 例) が確認された。これら 30 例と残り 55 例 (このうち記載から明らかな risk factor が無いと思われるもの 29 例, 特に記載がないものが 26 例) の年齢と性別の分布を risk の有無別に分けて, Table 3 に示す。ここに示すように, 特に高齢者に多いというわけではなさそうである。また明らかな risk factor を有するものを除いた 55 例中 16 例 (29%) では同一の菌株を有する患者 (外来性再感染に限らない) が 3 名以上 (集団感染 9 例, クラスター形成 7 例) 確認され, この 16 例中 6 例は Beijing family に属するものと記載されている。また他でも Beijing family によるとと思われるものが 4 例あった。これらは virulence が強い菌による事例であることを示唆する。逆に筆者の見るかぎり Beijing family による感染後に外来性再感染を起こした例は見当たらず, strain-specific immunity が存在する可能性を示唆するように思われる。Warren の文献⁶⁰⁾はこの傍証である可能性も考えられる。また看護師が 9 例 (16.4%) 含まれていることも注目される。

むろん各報告の記載は十分とはいえず確定的なことは結論できないが, 少なくとも外来性再感染による発病が高齢者や免疫抑制者のみに起こるものではなく, 若年でなら risk factors を有さないものであっても起き得ること, およびその可能性は宿主側の因子のみでなく菌の virulence や接触の濃厚さによっても大きく左右されることは示唆される。

9. 総括

本総説では, 命題 G および命題 N を支持し得ないこと, および外来性再感染は特殊な宿主のみに起こるものではなくその risk は菌側の virulence や接触状況も大きく関与する可能性を, 文献情報を基にして論じた。

本稿の推論が妥当であれば, その影響は様々な面にわたると思われる。中でも臨床家にとって最も悩ましい問題は, 命令入所制度における大部屋混合収容の問題であろう。命令入所が低いながらも definitive な外来性再感染 risk を伴う可能性は否定できない。すでに塗抹陽性で発病している結核患者は, 結核菌再暴露後も (以前の結核菌暴露によっても発病しなかった者が同様の結核菌再暴露を受けた場合に比較して) よりいっそう外来性再感染により発病しやすい可能性も考えられることを思えば, なおさらである。むろん化学療法下においては外来性再感染による発病率がきわめて低くおさえられる可能性はある。それでも多剤耐性結核が絡んだ場合には複雑

で悩ましい問題となろう。日常の結核病棟運営上でも今後考えていかなければならない問題は多いものと思われる。

文 献

- 1) 伊藤邦彦, 高橋光良, 吉山 崇, 他: 病院検査室における結核菌培養の cross-contamination. 結核. 1990; 74: 777-788.
- 2) Raleigh JW, Wichelhausen: Exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* confirmed with phage typing. Am Rev Respir Dis. 1973; 108: 639-642.
- 3) Shafer RW, Singh SP, Larkin C, et al.: Exogenous reinfection with multi drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in an immunocompetent patient. Tubercle and Lung Dis. 1995; 76: 575-577.
- 4) Theisen A, Reichel C, Rüsche-Gerdes S, et al.: Mixed-strain infection with a drug-sensitive and multidrug resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*. Lancet. 1995; 345: 1512-1513.
- 5) Niemann S, Rüsche-Gerdes S, Richter E: IS6110 fingerprinting of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain isolated in Germany during 1995. J Clin Microbiol. 1997; 35: 3015-3020.
- 6) van Rie A, Warren RM, Beyers N, et al.: Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain resembling "strain W" among noninstitutionalized, human immunodeficiency virus-seronegative patients. J Infect Dis. 1999; 180: 1608-1615.
- 7) Niemann S, Richter E, Rüsche-Gerdes S, et al.: Double infection with a resistant and multidrug resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*. Emerg Infect Dis. 2000; 6: 548-551.
- 8) Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, et al.: Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21: 596-602.
- 9) 伊藤邦彦, 高橋光良, 吉山 崇, 他: 重感染による多剤耐性肺結核. 結核. 2004; 79: 387-390.
- 10) Raleigh JW, Wichelhausen RH, Rado TA, et al.: Evidence for infection by two distinct strains of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis: report of 9 cases. Am Rev Respir Dis. 1975; 112: 497-503.
- 11) Otal I, Martin C, Vincent-Levy-Frebault V, et al.: Restriction fragment length polymorphism analysis using IS6110 as an epidemiological marker in tuberculosis. J Clin Microbiol. 1991; 29: 1252-1254.
- 12) Lemaitre N, Sougakoff W, Truffot C, et al.: Analysis of restriction fragment length polymorphism (RFLP) of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients with several episodes of tuberculosis. Pathol Biol (Paris). 1996; 44: 452-455. (article in French with English abstract)
- 13) 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. *Tuberc and Lung Dis.* 1993 ; 74 : 47-51.
- 14) Das S, Paramasivan CN, Lowrie DB, et al.: IS6110 restriction fragment length polymorphism typing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from patients with pulmonary tuberculosis in Madras, South India. *Tuberc and Lung Dis.* 1995 ; 76 : 550-554.
 - 15) 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.
 - 16) Pillay M, Onyebujoh P, Strum AW: Reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* in an urban tuberculosis hospital. *Clin Microbiol Infect.* 1998 ; 4 : 49-51.
 - 17) van Rie A, Warren R, Richardson M, et al.: Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after treatment. *N Eng J Med.* 1999 ; 341 : 1174-1179.
 - 18) Stead WW, Bates JH: Recurrent tuberculosis due to exogenous reinfection. *N Eng J Med.* 2000 ; 342 : 1050.
 - 19) van Rie A, Warren R, Richardson M: The authors reply. *N Eng J Med.* 2000 ; 342 : 1051.
 - 20) Sonnenberg P, Murray J, Shearer S, et al.: Tuberculosis treatment failure and drug resistance—same strain or reinfection. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 2000 ; 94 : 603-607.
 - 21) Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al.: HIV and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South Africa mineworkers. *Lancet.* 2001 ; 358 : 1687-1693.
 - 22) Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero ML, et al.: Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 163 : 717-720.
 - 23) Bandera A, Gori A, Catozzi L, et al.: Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2001 ; 39 : 2213-2218.
 - 24) de Viedma DG, Marin M, Hernangomez S, et al.: Tuberculosis recurrence—Reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Inter Med.* 2002 ; 162 : 1873-1879.
 - 25) Krüüner A, Pehme L, Ghebremichael S, et al.: Use of Molecular Techniques to distinguish between treatment failure and exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis.* 2002 ; 35 : 146-155.
 - 26) Jasmer RM, Bozeman L, Schwarzman K, et al.: Recurrent Tuberculosis in the United States and Canada Relapse or Reinfection. *Am J Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 1360-1366.
 - 27) 和田雅子, 高橋光良, 阿部千代治, 他: 肺結核症治療終了後の再発は内因性再燃か外来性再感染か? RFLP分析による考察. *結核.* 2002 ; 77 : 291.
 - 28) Lambert ML, Epco H, van Deun A, et al.: Recurrence in tuberculosis : relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis.* 2003 ; 3 : 282-287.
 - 29) Yeh RW, de Ponce LA, Agasino CB, et al.: Stability of *Mycobacterium tuberculosis* DNA genotypes. *J Infect Dis.* 1998 ; 177 : 1107-1111.
 - 30) de Boer AS, Borgdorff MW, Haas PEW, et al.: Analysis of rate of change of IS6110 RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* based on serial patient isolates. *J Infect Dis.* 1999 ; 180 : 1238-1244.
 - 31) Soini H, Pan X, Amin A, et al.: Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in Houston, Texas, by spoligotyping. *J Clin Microbiol.* 2000 ; 38 : 669-676.
 - 32) Warren RM, van der Spuy GD, Richardson M, et al.: Calculation of the stability of the IS6110 banding pattern in patients with persistent *Mycobacterium tuberculosis* disease. *J Clin Microbiol.* 2002 ; 40 : 1705-1708.
 - 33) Cave MD, Eisenach KD, Templeton G, et al.: Stability of DNA finger print pattern produced with IS6110 in strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 1994 ; 32 : 262-266.
 - 34) Niemann S, Richter E, Rüscher-Gerdes S: Stability of *Mycobacterium tuberculosis* IS6110 restriction fragment polymorphism patterns and spoligotypes determined by analyzing serial isolates from patients with drug-resistant tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 1999 ; 37 : 409-412.
 - 35) Godfrey-Faussett P, Stoker NG: Aspects of tuberculosis in Africa. 3. Genetic fingerprinting for clues to the pathogenesis of tuberculosis. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 1992 ; 86 : 472-465.
 - 36) Furtos NC, Doane EA: Transmission of streptomycin-resistant tubercle bacilli in man. *JAMA.* 1949 ; 140 : 1274-1275.
 - 37) McCoy HI: Transmission of streptomycin-resistant tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc.* 1950 ; 62 : 227.
 - 38) 伊藤忠雄, 亀崎華家, 朝倉 宏, 他: 薬剤耐性結核菌による感染について. *診断と治療.* 1957 ; 45 : 1089-1096.
 - 39) 中泉直正: 結核菌の耐性菌感染に関する研究. *結進.* 1958 ; 22 : 94-103.
 - 40) Ormerod P, Skinner C: Reinfection tuberculosis: two cases in the family of a patient with drug-resistant disease. *Thorax.* 1980 ; 35 : 56-59.
 - 41) 馬場治賢, 吾妻 洋, 井植六郎, 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.
 - 42) 大場泰良, 宮本直樹, 森田弘之, 他: 外来性再感染からの発病と推測された高齢者多剤耐性肺結核の1例. *結核.* 2001 ; 76 : 715.
 - 43) 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 : 8-11.
 - 44) Thomas OF, Borthwick WM, Horne NW, et al.: Infection with drug resistant tubercle bacilli. *Lancet.* 1954 ; 266 (ii) : 1308-1310.
 - 45) 大里敏雄: 未治療肺結核患者の耐性検査成績. *結*

- 核. 1959; 34: 720-723.
- 46) 北本 治: 結核菌の抵抗性について. 結核. 1957; 32(増刊号): 51-64.
 - 47) 佐藤彦次郎: 初回化学療法の肺結核患者における耐性結核菌検出とその意味するもの. 結核. 1958; 33(増刊号): 396.
 - 48) 岩崎竜郎: 結核療養所従業員の結核新発生状況ならびに Primary Resistance (耐性菌感染) に関する研究. 日胸. 1960; 19: 832-838.
 - 49) Canetti G: Endogenous reactivation and exogenous reinfection/Their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. Bull IUAT. 1972; 47: 116-122.
 - 50) 伊藤邦彦, 和田雅子, 吉山 崇, 他: 再発結核における薬剤耐性. 結核. 2004; 79: 461-467.
 - 51) Mankiewicz E, Liivak M: Phage types of *Mycobacterium tuberculosis* in cultures isolated from Eskimo patients. Am Rev Respir Dis. 1975; 111: 307-312.
 - 52) Bates JH, Stead WW, Rado TA: Phage type of tubercle bacilli isolated from patients with two or more sites of organ involvement. Am Rev Respir Dis. 1976; 114: 353-358.
 - 53) Challu VK, Mahadev B, Rajalakshmi R, et al.: Recovery of tubercle bacilli from urine of pulmonary tuberculosis patients and its comparison with corresponding sputum isolates. Ind J Tub. 1989; 36: 107-111.
 - 54) Palvic M, Allergenger F, Dierich MP, et al.: Simultaneous infection with two drug-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* strain in an immunocompetent host. J Clin Microbiol. 1999; 37: 4156-4157.
 - 55) Yeh RW, Hopewell PC, Daley CL: Simultaneous infection with two strains of *Mycobacterium tuberculosis* identified by restriction fragment length polymorphism analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 1999; 3: 537-539.
 - 56) de Boer A, Kermer K, Borgdorf MW, et al.: Genetic heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis* isolates reflected in IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns as low intensity bands. J Clin Microbiol. 2000; 38: 4478-4484.
 - 57) du Plessis DG, Warren R, Richardson M, et al.: Demonstration of reinfection and reactivation in HIV-negative autopsy cases of secondary tuberculosis: multiresolution genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* utilizing IS6110 and other repetitive element-based DNA fingerprinting. Tuberculosis. 2001; 81: 211-220.
 - 58) Braden CR, Morlock GP, Woodley CL, et al.: Simultaneous infection with multiple strains of *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Infect Dis. 2001; 33: e42-47.
 - 59) Richardson M, Carrol NM, Engelke E, et al.: Multiple *Mycobacterium tuberculosis* strains in early cultures from patients in a high-incidence community setting. J Clin Microbiol. 2002; 40: 2750-2754.
 - 60) Warren RM, Victor TC, Streicher M, et al.: Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 169: 610-614.
 - 61) Nardell E, McInnis B, Thomas B, et al.: Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. N Eng J Med. 1986; 315: 1570-1575.
 - 62) Dwyer B, Jackson K, Raios K, et al.: DNA restriction fragment analysis to define an extended cluster of tuberculosis in homeless men and their associates. J Infect Dis. 1993; 167: 490-494.
 - 63) Turett GS, Fazal BA, Justman JE, et al.: Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Infect Dis. 1997; 24: 513-514.
 - 64) Bifani PJ, Plikayatis BB, Kapur V, et al.: Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. JAMA. 1996; 275: 452-457.
 - 65) 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生. 結核. 2000; 75: 389-394.
 - 66) 近藤有好, 桶谷典弘, 桑原克弘, 他: 老健施設における結核の外來性再感染と思われる集団発生について. 結核. 2002; 77: 401-408.
 - 67) 川田 博, 中西好子, 高原 誠, 他: 簡易宿泊施設での外來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.
 - 68) 多田敦彦, 河原 伸, 堀田尚克, 他: 外來性再感染により発病したと推定された高齢者結核の1例. 結核. 1999; 74: 721-724.
 - 69) 寺西 新, 河野弘子: 高齢者夫婦間で再感染が疑われた肺結核症例. 結核. 2003; 78: 501.
 - 70) Stead WW: Pathogenesis of 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.
 - 71) Romeyn JA: Exogenous reinfection in tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1970; 101: 923-927.
 - 72) Badger TL, Ayzvazian LF: Tuberculosis in nurses: clinical observation on its pathogenesis as seen in a fifteen-year follow-up of 745 nurses. Am Rev Tuberc. 1949; 60: 305-325.
 - 73) 小池昌四郎: 夫婦の結核. 結核予防会研究業績集. 1951; 1: 37-44.
 - 74) Chiba Y: Significance of endogenous reactivation/30 year follow-up of tuberculin positive converters. Bull IUAT. 1974; 49: 321-324.
 - 75) Shima T, Shiozawa K, Mori T: Pathogenesis of pulmonary tuberculosis in adults. Bull IUAT. 1974; 49: 331-339.
 - 76) 北 鍊平, 島村喜久治: 再感染. 「結核症候学」, 保健同人社, 東京, 1952; 163-198.
 - 77) Stead WW: Tuberculosis among elderly persons: an outbreak in a nursing home. Ann Internal Med. 1981; 94: 606-610.
 - 78) Stead WW: Does the risk of tuberculosis increase in old age? J Infect Dis. 1983; 147: 951-955.
 - 79) Heldal E, Döcker H, Caugant DA, et al.: Pulmonary tubercu-

- losis 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.
- 80) van Rie A, Warren R, Richardson M, et al.: Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area. *Lancet.* 2000 ; 356 : 22-25.
- 81) Glynn JR, Bauer J, de Bore, et al.: Interpreting DNA fingerprint clusters of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 ; 3 : 1055-1060.
- 82) Lillebaek T, Dirksen A, Vynnycky E, et al.: Stability of DNA patterns and evidence of *Mycobacterium tuberculosis* reactivation occurring decades after the initial infection. *J Infect Dis.* 2003 ; 188 : 1032-1039.
- 83) Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al.: Transmission of tuberculosis in New York City. *New Eng J Med.* 1994 ; 330 : 1710-1716.
- 84) Styblo K : Recent Advances in Epidemiological Research in Tuberculosis. *Adv Tuberc Res.* 1980 ; 20 : 1-63.
- 85) 北 鍊平 : 結核症の感染発病に関する諸知見. *結進.* 1957 ; 17 : 1-9.
- 86) Ziegler JE, Edwards ML, Smith DW: Exogenous reinfection in experimental airborne tuberculosis. *Tubercle.* 1985 ; 66 : 121-128.
- 87) Sutherland I, Lindgren I: The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle.* 1979 ; 60 : 225-231.
- 88) Rich AR: Exogenous or Endogenous Reinfection? Is an Arrested Primary Infection Protective or Deleterious? In: *The Pathogenesis of Tuberculosis*, 2nd ed., Charles C Thomas, Illinois, 1951, 790-820.
- 89) Dannenberg Jr. AM: *Pathophysiology: Basic Aspects. In: Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, 4th ed., Schlossberg D, ed., WB Saunders, Philadelphia, 1999, 17-47.
- 90) 島尾忠男編 : 内因性再燃と外来性再感染. 「結核病学Ⅱ疫学・管理篇」, 平成8年一部改定版, 結核予防会, 東京, 1996, 26-28.
- 91) 千葉保之, 所沢政夫 : 「結核初感染の臨床的研究—結核症の発生機序」, 保健同人社, 東京, 1948.
- 92) 青木正和 : 結核病学の展望 / 発病論(後編). *結核.* 1983 ; 58 : 407-413.
- 93) 下出久雄 : 結核の感染と発病. 「結核」, 第2版, 久世文幸, 泉考英編, 医学書院, 東京, 1992, 27-33.
- 94) 日本結核病学会教育委員会編 : 「結核の基礎知識」, 改定版, 結核予防会, 東京, 1997.
- 95) Rieder HL: Reinfection. In: *Epidemiological basis of tuberculosis control*, 1st ed., IUATLD, 1999, 86-87.
- 96) Comstock GW: Reinfection. In: *Tuberculosis/A Comprehensive International Approach*, 2nd edition, revised and expanded, Reichman LB, Hershfield ES, ed., Marcel Dekker, New York, 2000, 136.
- 97) Murray CJL: Issues in operational, social, and economic research on Tuberculosis. In: *Tuberculosis pathogenesis, protection, and control*. Bloom BR, ed., ASM Press, Washington DC, 1994, 583-622.

Review Article

REINFECTION OF TUBERCULOSIS IN HIV-NEGATIVE PERSONS

Kunihiko ITO

Abstract To clarify our knowledge about exogenous reinfection of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-negative persons, we review the literatures on this issue as much as possible, and we deduce the following ; 1) Risk of exogenous reinfection may be not rare in itself, but quantifiably determined by host factor, bacilli factor and intensity of exposure. 2) Generally, when already-infected persons are exposed to exogenous reinfection *Mycobacterium tuberculosis*, risk of disease due to the exposure is definitely lower than not-already-infected persons (estimated relative risk: 8.5%). But the protection rate can be similar with that of BCG vaccination under most favorable condition. 3) It cannot be concluded definitely that the tuberculosis disease in already-infected persons is almost

always due to endogenous reactivation.

Key words : Reinfection, Mixed infection, Recurrence, Failure, Multi-drug resistance

Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Kunihiko Ito, Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: ito@jata.or.jp)