

血液透析病院で発生した多剤耐性結核の事例

¹小池 梨花 ²渡瀬 博俊 ³星野 斉之

要旨：血液透析専門病院に定期的に通院している男性が、多剤耐性肺結核を発症した。免疫低下のため感染と発病のハイリスクと考えられる血液透析患者の多数がこの初発患者と接触があったため、保健所が迅速な対策を執らなければならない事態が発生した。接触者検診で QFT-TB 検査と胸部 X 線検査を行った結果、血液透析患者は全員 QFT-TB 陰性で、画像上に結核所見を認めなかった。しかし QFT-TB 検査は、免疫応答が低下した患者には擬陰性の可能性があり、厳重な経過観察を必要とした。有症状受診を勧めると同時に、病院で心胸郭比を出すために月に 1 回定期的に撮影する胸部 X 線写真を保健所でも二重読影して、2 年間にわたり早期発症がないかを厳密に経過観察した。結果として、接触者からの二次的な発病者はみられず、発症したら治療が難渋する多剤耐性結核の免疫抑制宿主間での集団発生の可能性は否定された。

キーワード：多剤耐性結核菌 (MDR-TB)、血液透析、免疫抑制宿主、クオンティフェロン TB-2G、接触者検診

はじめに

日本の結核罹患率は減少傾向にあるが、近年は抗結核薬に耐性をもつ結核菌による発病例が問題¹⁾になってきている。特に多剤耐性結核 (MDR-TB) や超多剤耐性結核 (XDR-TB) の感染者については、発病した場合の心身や、社会・経済的負担が重く、治療完結が困難と予想されることから、発病の恐れのある接触者に対して、患者との接触程度の把握とそれに基づく検診の範囲設定とフォローが重要になる。さらに接触者の中に細胞性免疫の低下している者がいた場合は、一般より発病の確率が高いハイリスク者²⁾³⁾として、通常よりも厳格な検診管理が必要である。今回われわれは血液透析患者の多剤耐性結核の発症に際して、血液透析病院内で院内感染の可能性を鑑み、接触者検診を行った事例を報告する。

症 例

症 例：42 歳，男性。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

合併症：慢性糸球体腎炎による慢性腎不全があり、週に 3 回血液透析を行っている。

現病歴：患者は、2006 年 3 月の胸部 X 線写真までは特に異常の指摘も症状もなかった。4 月初旬より発熱と咳が出現し、4 月 18 日の胸部 X 線写真および CT 検査で、空洞を伴う左下肺野の浸潤影 (Fig. 1) を認めた。その後、同浸潤影の悪化と強い炎症所見のため、レボフロキサシン (LVFX) が 1 カ月間投与され、血液透析で通院する病院に肺炎の診断で入院した。痰が出ないため喀痰菌検査はできなかった。炎症所見が持続し解熱しないため、ステロイド 20 mg が追加投薬され、やがて自覚症状・検査データが改善して退院した。退院後、ステロイドを漸減したところ、症状と炎症所見が再燃し、持続した。12 月 13 日、胸部画像検査で以前と同部位に空洞形成を伴う浸潤影の悪化 (Fig. 2) が認められた。血痰が出たため、喀痰抗酸菌検査を行ったところ Gaffky 9 号の抗酸菌塗抹陽性、TB-PCR が陽性と出て、肺結核と確定診断された。血液透析と肺結核の治療が並行してできる総合病院に転院し、isoniazid (INH)、rifampin (RFP)、ethambutol (EB)、pyrazinamide

¹東京都練馬区石神井保健相談所、²東京都江東区城東保健相談所、³結核予防会結核研究所

連絡先：小池梨花，練馬区石神井保健相談所，〒177-0041 東京都練馬区石神井町 7-3-28

(E-mail: KOIKE-R6F@city.nerima.tokyo.jp)

(Received 16 Mar. 2009 / Accepted 6 Aug. 2009)

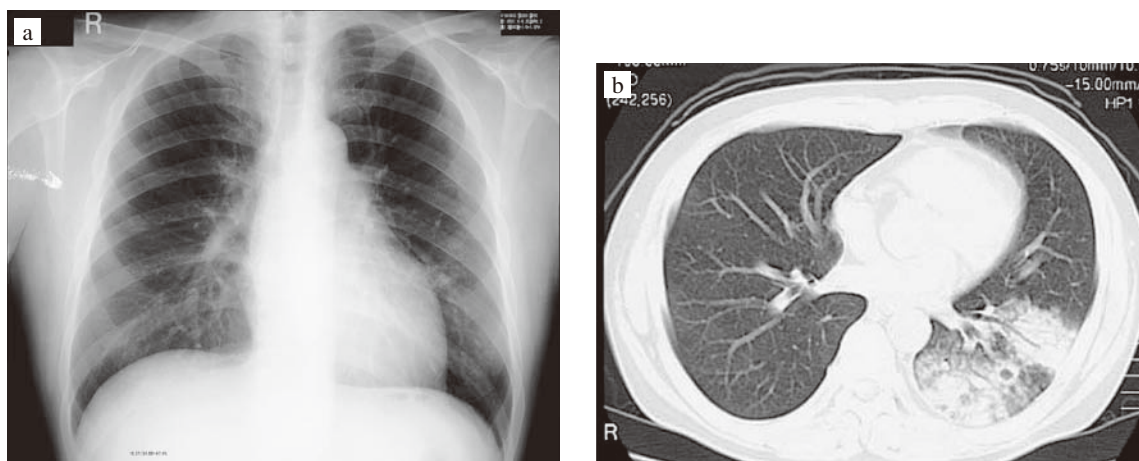


Fig. 1 Chest radiograph (a) and CT (b) in April 2006 on onset showed the unilateral abnormal shadow in left lower lung field.

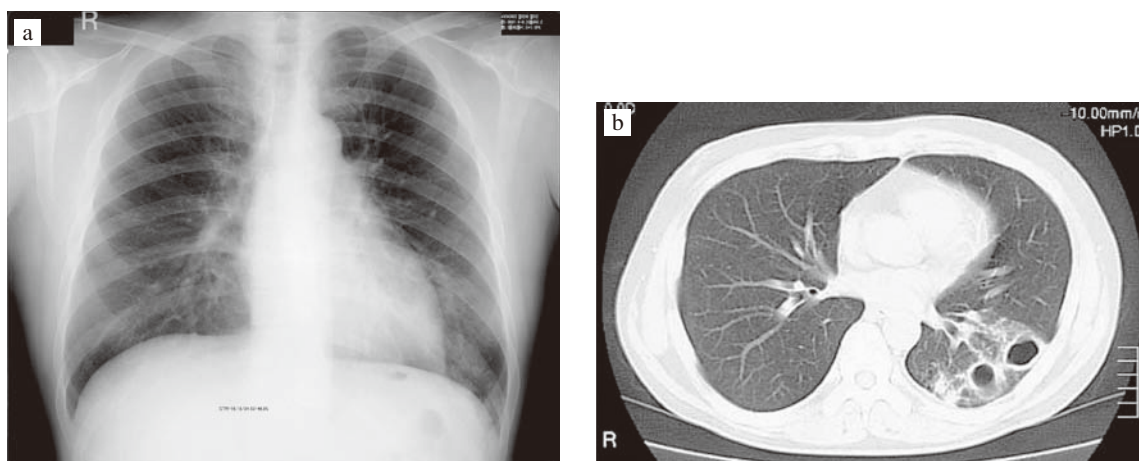


Fig. 2 Chest radiograph (a) and CT (b) in December 2006 showed clear infiltration in the left lower lung field, the cavities have already become larger compared with Fig. 1.

(PZA)の抗結核薬4剤の標準化学療法が開始となった。

約2カ月後、薬剤感受性試験の結果INH, RFP, EB, PZAすべてが耐性ということが判明したため、カナマイシン(KM), パラアミノサリチル酸塩(PAS), PZA, エチオナミド(TH), LVFXの5剤治療に変更になった。結核予防会結核研究所にこのMDR-TB菌株を送って、小川培地による標準法でINH, RFP, ストレプトマイシン(SM), EBに耐性があり, KM, TH, エンビオマイシン(EVM), PAS, サイクロセリン(CS), LVFXに感受性があるという結果を得た。なお、喀痰菌検査は、2006年12月には塗抹(3+)で、2007年4月から陰性化し、7月以後は塗抹・培養とも陰性で、順調に治療終了した。

接触者検診

保健所は管轄地域の結核を管理しており、初発患者の居住地の保健所、職場がある地域の保健所、血液透析病院がある地域の保健所の3保健所がこの事例を分担した。家族検診では、全員にQFT-TB検査と胸部X線検査を実施した。職場の接触者検診では、対象者33名にQFT-TB検査と胸部X線検査を行った。病院の接触者検診では、初発患者と接触したスタッフと血液透析患者の接触状況を調査して、濃厚接触者とハイリスク接触者を選定し接触者範囲を決定し、2カ月後の胸部X線検査⁴⁾とQFT-TB検査を行った。

初発患者が多剤耐性結核という情報が入って、血液透析病院で多剤耐性結核の集団発生が危惧されたため、結核研究所の専門家と透析病院院長を招聘して、2回の多

剤耐性結核集団感染防止対策会議を開き、改めて濃厚接触者の範囲の決定、経過観察の方法、保健所の協力体制について確認した。結果として、接触時間が合計時間8時間以上で年齢が50歳未満の者を濃厚接触者と決め⁵⁾⁶⁾、対象の病院スタッフ58名、透析患者39名から、この基準に従ってスタッフ21名、患者13名の接触者が決定された。

結 果

家族検診の結果、全員 QFT-TB 検査は陰性、胸部 X 線も異常を認めず終了となった。職場検診の結果は、QFT-TB 検査は1名が陽性、2名が判定保留、1名が判定不可、29名が陰性であった。陽性となった接触者は、56歳男性で、30歳の時に胸部 X 線写真で治癒痕を指摘されていたが、結核の診断も治療も受けたことはなかった。初発患者との接触頻度も時間もきわめて薄く、胸部 CT 検査を行ったところ異常はなかった。判定保留、判定不可の3名は、6カ月後の再度の QFT-TB 検査で陰性であり、経過観察終了となった。

透析病院の接触者検診で QFT-TB 検査は、病院職員21名中陽性が1名、判定保留が2名、判定不可が1名、陰性が17名であった。血液透析患者13名は全員陰性であった。ただし、免疫の低下している血液透析患者は QFT-TB 試験が擬陰性の可能性があるため⁷⁾、呼吸器症状が現れた場合は速やかに医療機関を受診することを指導し、毎月定期的に実施の X 線検査を保健所で二重読影した。擬陰性については実際に、病院が独自に行ったツ反検査⁸⁾で、スタッフの平均長径が 28.9 ± 19.5 mm だったのに比して、透析患者は 15.4 ± 8.5 mm だったことから反応抑制の可能性が推察された⁹⁾。QFT-TB 検査陽性の接触者についても抗結核薬の化学療法治療ができないため、有症状時の医療機関受診の指示と、3カ月に1回の胸部 X 線検査を同じく二重読影して経過観察を行った。

血液透析患者と病院職員で QFT-TB 検査陰性以外の者について、既述の2年間の厳格なモニタリングを行った結果、胸部 X 線検査では既往所見のみで新しい結核を疑わせる所見は認められなかった。これにより、経過観察期間に新たな結核患者の発生を認めないと判断した。このため、ハイリスクである透析患者集団の多剤耐性結核集団感染は否定されたと考え、事態は収束した。

考 察

多剤耐性結核患者の接触者検診を進めるに当たって、QFT-TB 検査と X 線検査の併用により、結核感染の可能性を絞った¹⁰⁾。ただ、血液透析患者は免疫抑制宿主であるため、QFT-TB 検査が陰性に出ても免疫応答が弱いための擬陰性である可能性があり、感染が否定できなかった。

そのため、有症状受診の勧奨と、2年間の胸部 X 線検査による早期発見体制を整えて経過観察を行った。初発患者が多剤耐性結核でなければ、免疫抑制状態にある QFT-TB 検査陽性の患者は、結核発症の予防の観点から INH の内服治療を行うべきであった¹¹⁾と考える。QFT-TB 検査陽性の病院スタッフについては、多剤耐性結核発症の危険性があるものの、複数の抗結核薬の内服による治療有効性が未確立¹²⁾¹³⁾のため、通常の接触者検診より撮影期間を短くした X 線検査と有症状受診を指導して発症した時の早期発見に努めた。いずれにせよ多数の感染者が出た場合の対応は深刻で、透析と多剤耐性結核の治療ができる結核専門の医療機関に多数紹介する事態になっていたと思われる。

職場の接触者で QFT-TB 検査陽性、胸部 X 線検査で所見を有する者に対して、保健所が迅速に適切な医療機関を紹介して CT 検査を実施し、期間をあけて QFT-TB 検査を再度施行していた。これは、多剤耐性結核の二次感染者である可能性を考えて早期発見のための的確な対応であり、結果を早期に確認することができた。治療が難渋する結核だけに、このような医療機関との時期を逸しない連携が効果的であった。免疫抑制を生じる疾患を診療している医療機関は感染症対策の中に、今回のように多剤耐性結核をふくむ結核感染対策を備えておくべきと考える。

免疫抑制宿主は結核の罹患率が高く、より早期に発症し、発症した場合の予後は不良¹⁴⁾のため、慎重に対策を考える必要がある¹⁵⁾¹⁶⁾。初発患者の病氣経過を振り返って、初発時に肺炎を疑って多剤耐性結核に効果をもつニューキノロン系の抗生剤の LVFX を1カ月投与したことが、自覚症状と画像上の所見を改善させいったん病状を軽快させた^{17)~19)}ために、結果として結核の診断の遅れにつながったと考察できる。この経験から、結核の診断が完全に否定される前には、安易にニューキノロン系抗生剤を使うべきではないということが示唆された。

(本文の要旨は、第83回日本結核病学会総会で報告した。)

文 献

- 1) 豊田恵美子, 川辺芳子, 四元秀毅, 他: 多剤および超多剤耐性結核の全国調査 (2006年). 結核. 2008; 83: 773-777.
- 2) 山岸文雄, 下方 薫: 第78回総会シンポジウム「結核の易感染性宿主」. 結核. 2003; 78: 717-722.
- 3) 佐々木結花, 山岸文雄, 森 亨: 血液透析患者における結核発症の現状. 結核. 2002; 77: 51-59.
- 4) 吉山 崇, 原田登之, 樋口一恵, 他: 接触者検診のためのクオンティフェロン®TB-2G 検査のタイミングについて. 結核. 2007; 82: 655-658.

- 5) 八木毅典, 佐々木結花, 山岸文雄, 他: 企業の通勤バス内での結核小規模感染事例の検討. 結核. 1999; 74: 507-511.
- 6) Tuberculosis and Air Travel. Guidance for prevention and Control Nonserial Publication, 3rd ed., World Health Organization. 2008.
- 7) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. 結核. 2006; 81: 631-638.
- 8) Poduval RD, Hammes MD: Tuberculosis screening in dialysis patients — is the tuberculin test effective? Clin Nephrol. 2003; 59: 436-440.
- 9) 横山俊伸, 力丸 徹, 合原るみ, 他: 困難な条件下での結核治療—透析患者における結核治療. 結核. 2003; 78: 483-486.
- 10) 増田宗義, 原田登之, 宍戸真二, 他: 集団感染が懸念された大学での薬剤耐性結核事例におけるクォンティフェロン®TB-2Gの有用性. 結核. 2008; 83: 7-11.
- 11) Perronne C: Prevention of tuberculosis in immunocompromised patients. Ann Med Interne (Paris). 1997; 148: 226-229.
- 12) Fraser A, Paul M, Attamna A, et al.: Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review: Int J Tuberc Lung Dis. 2006; 10: 19-23.
- 13) Younossian AB, Rochat T, Ketterer J-P, et al.: High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. Euro Respir J. 2005; 26: 462-464.
- 14) Jereb JA, Kleven RM, Privett TD: Tuberculosis in health care workers at a hospital with an outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Arch Intern Med. 1995; 24: 155: 854-859.
- 15) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核発病防止の検討. 結核. 2001; 76: 77-81.
- 16) 螺良英郎: Compromised hostにおける肺結核—国療化研第30次B研究報告—. 結核. 1991; 66: 95-99.
- 17) Ziganshina LE, Squire SB: Fluoroquinolones for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008; Jan 23: (1) CD004795.
- 18) Richeldi L, Covi M, Ferrara G, et al.: Clinical use of Levofloxacin in the long-term treatment of drug resistant tuberculosis. Monaldi Arch Chest Dis. 2002; 57: 39-43.
- 19) Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, et al.: Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. Drugs. 2007; 67: 2077-2099.

Case Report

A CASE OF MULTIPLE-DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS IN A HEMODIALYSIS HOSPITAL

¹Rika KOIKE, ²Hiroto WATASE, and ³Hitoshi HOSHINO

Abstract A 42-year-old male with chronic renal failure was diagnosed as multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis, 9 months after the onset of hemodialysis. During the period before the diagnosis of tuberculosis, he visited regularly the hemodialysis hospital, accordingly many patients with hemodialysis and the hospital staffs had close and long contact with the patient. Our health center planned and conducted contact examinations among them, with QFT-TB test and chest X-ray. Patients with hemodialysis are regarded as immunocompromised hosts, one of the high risk groups for infections. The result of QFT-TB test of patients were negative, however, we have to consider the possibility of false-negative. So we followed up by monthly chest X-ray examination all hemodialysis patients for 2 years, and finally, it was found that

secondary infection of multiple-drug-resistant tuberculosis among immunocompromised hosts did not occur.

Key words: Multiple-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB), Hemodialysis, Immunocompromised host, QuantiFERON (QFT-TB), Contact examination

¹Shakujii Health Counseling Centre, ²Joto Health Consultation Centre, ³Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Rika Koike, Shakujii Health Counseling Centre, 7-3-28, Shakujiimachi, Nerima-ku, Tokyo 177-0041 Japan. (E-mail: KOIKE-R6F@city.nerima.tokyo.jp)