

家族内再感染により肺結核を発病したと 考えられる姉妹例の検討

¹桑原 直太 ¹大西 司 ¹楠本壮二郎 ¹岸野 康成
¹鈴木慎太郎 ²村瀬 良朗 ²御手洗 聡 ¹相良 博典

要旨：わが国では高齢者が肺結核を発病し若年者に感染する例が後を絶たない。今回われわれは2014年に相次いで肺結核を発病した姉妹の例を経験した。この姉妹には同居の祖母と父が肺結核を発病した経緯があった。2004年に祖母が発病した際は潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）の治療を受けたが、2011年に父が発病した際はインターフェロン γ 遊離試験が陽性であったがLTBI治療の対象にはならなかった。次いで2013年に祖母が肺結核を再発し死亡した際も治療の対象にはならなかった。姉妹の菌株（2014年）と再発時の祖母の菌株（2013年）をVNTR解析し、同一の株であると確認した。本姉妹はLTBI治療後に肺結核を発症していることから、LTBI治療に内在する課題について考察した。

キーワード：IGRA, 家族内感染, 潜在性結核感染症（LTBI）, 二次感染, VNTR

緒 言

わが国は結核中蔓延国であり、結核は減少傾向にあるものの年間約2万人の新規患者がいる¹⁾。現在は好発年齢が65歳以上であるため、高齢者が発病し若年者に感染する例が後を絶たない。このような状況下では適切な潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）の診断と治療は発病予防と感染拡大を防ぐうえで重要である。

今回家族内感染により相次いで発病した姉妹の例を経験した。われわれはこの症例を通じてLTBI治療の課題点を検討した。

症 例

症例①

患 者：20歳女性（姉）。

主 訴：乾性咳嗽。

既往歴：BCG接種歴はあるが時期不明、その他に特記事項なし。

生活社会歴：学生。両親（父51歳，母49歳），妹の4

人暮らし。

家族歴：2004年同居する祖母（73歳）が肺結核（bII3 Pl, 塗抹3+）を発病し，isoniazid（INH），rifampicin（RFP），ethambutol（EB），pyrazinamide（PZA）の4剤併用→RFP，EB，streptomycin（SM）の3剤併用→RFP，EBによる2剤併用化学療法を452日間施行された（詳細不明）。その時の接触者健診でツベルクリン反応強陽性のため，LTBI治療（INH，180日間）を受けた。次いで，2011年には父が肺結核（bI2，喀痰塗抹検査1+）を発病しINH，RFP，EB，PZAの4剤併用（1カ月）→INH，RFP，EBの3剤併用（11カ月）の治療を受けた。接触者健診にてInterferon- γ release assay（IGRA）陽性〔QuantiFERON TB-2G（日本ビーシー製造株式会社）〕であったが，LTBI治療の対象とならず2年間の胸部X線による経過観察が行われた。このときIGRA陽性であった母がLTBI治療を受けた。父は理髪店を営んでおり，常連客と理容組合の7名はいずれもIGRA陰性であった。2013年に祖母が肺結核を再発し（bII2Pl，喀痰塗抹3+），搬送先の病院で結核死した。この時，祖母は別室で寝たきりの状態であり接触頻度が少なかったため，姉妹は健診の対象にな

¹昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科，²公益財団法人結核予防会結核研究所

連絡先：桑原直太，昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科，〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

(E-mail: kuwhrnaota@gmail.com)

(Received 10 Feb. 2018/Accepted 2 Mar. 2018)

らなかった。

現病歴：2014年7月下旬頃から左側臥位で増強する乾性咳嗽と両側胸部痛を自覚するようになった。その後も症状は持続し、発熱を伴うようになったため、所属する学校の保健室から精査加療目的で当院に紹介された。

理学所見：頸部リンパ節腫脹なし、左下肺野で呼吸音低下あり・副雑音なし。

検査所見：〔血算〕特記すべき所見なし。〔生化学〕TP 8.0 g/dl, Alb 3.6 g/dl, CRP 3.21 mg/dl 以外には異常所見なし, QuantiFERON TB-Gold in Tube (日本ビーシージー製造株式会社) 陽性。〔胸水〕比重1.07, pH 7.7, WBC

2200/ μ l (Neu 19.0%, Ly 77.0%, Mo 4.0%), TP 6.0 g/dl, Alb 3.1 g/dl, 血糖 81 mg/dl, ADA 124 IU/l。〔喀痰抗酸菌検査〕塗抹陰性, 液体培養陽性, 核酸増幅法 (Cobas Taq Man MTB, Roche Diagnostics) による結核菌群陽性, 薬剤感受性試験 (INH, RFP, EB, PZA, SM) はいずれも感受性あり。〔胸水抗酸菌検査〕塗抹陰性, 液体培養陰性。

臨床経過：受診時の胸部画像所見 (Fig. 1) で左大量胸水と左上葉の多発粒状影を認め、精査加療目的に入院した。胸腔穿刺を行い、淡黄色の滲出性胸水を認めた。胸水の抗酸菌塗抹検査で菌は検出されなかったが、細胞分画はリンパ球優位であり総蛋白高値, ADA 高値であ

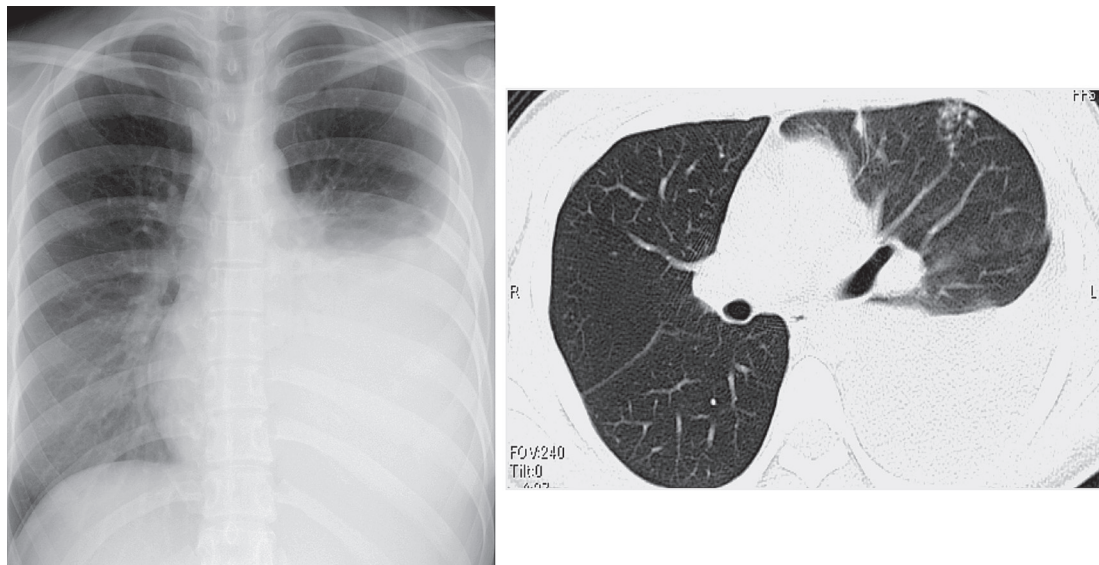


Fig. 1 (Case 1) Chest X-ray showed a large amount of pleural effusion in the left lung. Chest CT was performed revealing pleural effusion and nodular shadow in the left lung.

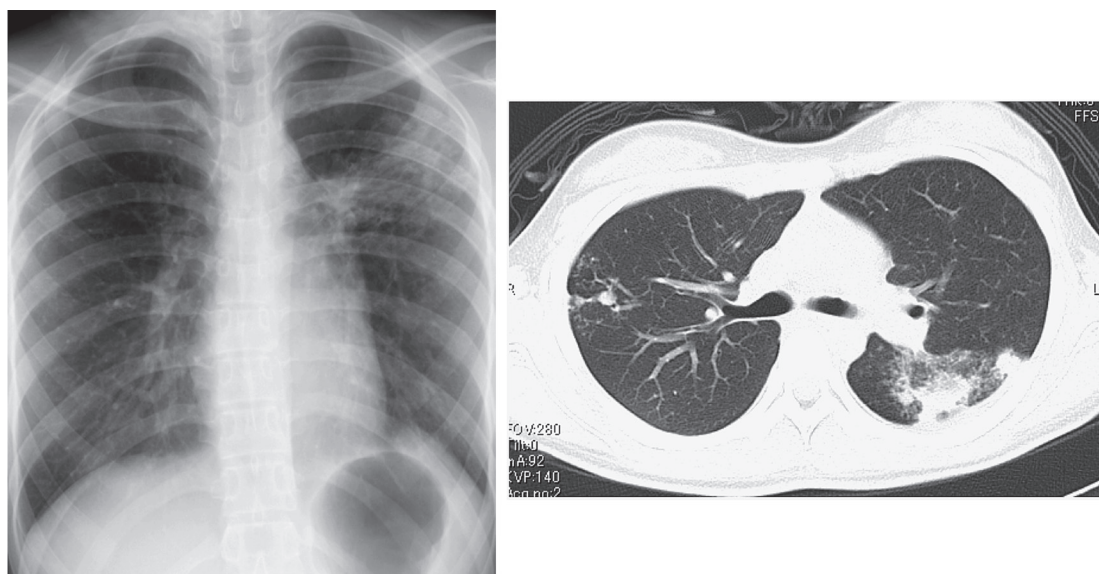


Fig. 2 (Case 2) Chest X-ray showed filtration in the left upper lung field. Chest CT scan image showed nodular shadow in the left upper lobe, and there was also filtration in the right upper lobe.

Table Variable number of tandem repeats (VNTR) of family members

RIT No.	JATA No.														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	0424	MIRU 10	1955	2074	2163b	2372	MIRU 26	3155 (QUB15)	MIRU 31	3336	4052 (QUB26)	4156	1982 (QUB18)	2163a	ETR-A
Case 1	3	3	3	4	7	3	7	5	5	7	2	5	10	8	4
Case 2	3	3	3	4	7	3	7	5	5	7	2	5	10	8	4
Case 3	3	3	3	4	7	3	7	5	5	7	2	5	10	8	4
Copy of H37Rv	2	3	1	4	5	2	3	4	3	8	5	3	5	2	3

RIT No.	HV			Supply					
	3232	3820	4120	3690 (Mtub)	MIRU 40	MIRU 04	2401 (Mtub)	MIRU 16	ETR-C
Case 1	12	12	11	3	3	3	4	4	4
Case 2	12	12	11	3	3	3	4	4	4
Case 3	12	12	11	3	3	3	4	4	4
Copy of H37Rv	4	3	2	5	1	3	2	2	4

We analysed the *Mycobacterium tuberculosis* strains obtained from the sisters and the grandmother with variable number of tandem repeats (VNTR), and found that the sisters (case1, 2) and their grandmother (case 3) had infected *M. tuberculosis* strain. Unfortunately, *M. tuberculosis* strains which developed in their grandmother in 2004, and father in 2011 were not saved.

った。また、喀痰抗酸菌液体培養から結核菌が検出され肺結核、結核性胸膜炎 (Ⅲ IPI) と診断し、第7病日から多剤併用化学療法 (INH+RFP+EB+PZA: HREZ) を開始した。治療導入後から症状は軽快し、左胸水も減少したことから第15病日に退院した。その後、有害事象なく180日間の標準治療を終了した。

症例②

患 者：18歳女性 (妹)。

主 訴：胸部異常陰影。

既往歴：1歳時 川崎病，2歳時 脊髄炎，BCG接種歴はあるが時期不明。

生活社会歴・家族歴：症例①に同じ。2004年に祖母が肺結核を発病した際は姉と共にLTBIの治療 (INH, 180日間) を受けたが，2011年に父が肺結核を発病した時は姉と同様にLTBI治療の対象にならず胸部X線により2年間の経過観察を施行された。

現病歴：症例①の接触者健診で胸部異常陰影を指摘され2014年9月に当院に紹介された。自覚症状はなかった。

理学所見：頸部リンパ節腫脹なし，呼吸音清・副雑音なし。

検査所見：〔血算/生化学〕特記すべき所見なし，QuantiFERON TB-Gold in Tube陽性。〔喀痰抗酸菌検査〕塗抹陰性，液体培養陽性，核酸増幅法による結核菌群陽性，薬剤感受性試験 (INH, RFP, PZA, EB, SM) はいずれも感受性あり。

臨床経過：胸部X線上両側上葉に散在する小結節影および斑状影を認め肺結核が疑われた (Fig. 2)。病歴と検査所見から肺結核 (bⅡ2) と診断し，多剤併用化学療法 (HREZ) を開始した。有害事象なく180日間の標準治療を終了した。

反復配列多型分析 Variable number of tandem repeats (VNTR) 解析：家族間の感染経路を探索する目的で保存菌株を用いてVNTR解析を行った。2004年に祖母が入院したA病院，および父が入院したB病院では菌株が保存されていなかった。残存している2013年に祖母が再発したC病院の菌株と，2014年に姉妹が診断された当院での菌株を結核予防会結核研究所抗酸菌部に依頼しVNTR解析を行った。結果はHypervariable lociを含む24領域が完全に一致していることが示され，同一の菌株であることが証明された (Table)。

考 察

今回われわれは家族内で同時期に肺結核を発病した姉妹の症例を報告した。結核の発病は，過去2年以内の新たな感染に伴う発病と，それ以前に起こった古い感染の内因性再燃に分類される。わが国では内因性再燃が多い一方で²⁾，接触度の高い家族内で結核が蔓延する例も散見される。新たな発病を防ぐことは内因性再燃の下地を抑制することにもつながるため，LTBI治療を適切に行うことは結核を制御するうえで重要である。

接触者健診は患者の感染性の高さ (感染危険度) と接触者側の感染・発病のリスクを組み合わせる優先度が設定される。ウインドウピリオドを考慮した経過観察のちにIGRAが施行され，陽性者を対象に感染・発病のリスク，胸部画像所見，発病した場合の影響などを考慮しLTBI治療の適否が決定される³⁾。

VNTR解析によって，祖母が肺結核を再発した2013年の菌株と，姉妹が発症した2014年の菌株が遺伝的に同一であると証明された (Table)。2004年に祖母，2011年に父が発病した時の菌株が保存されていなかったことが

ら、姉妹の菌株とこれらが同一菌株と断定することはできないが、家族内で発病を繰り返した経緯から2004年の祖母の発病が世代を越えて感染を拡げていったものと推察した。

2004年の祖母の発病に伴い姉妹は予防内服をしたが、この際の結核感染の有無はツベルクリン反応で判断された。本邦ではBCG接種率が高く、ツベルクリン反応の偽陽性率が高い。さらに、予防内服は未感染者には効果がないことから、この時点で姉妹は未感染で、実施された予防内服自体が無効であった可能性がある。

また、感染が成立していたとしても予防内服の効果は100%を保証するものではなく、60～80%程度⁴⁾であることにも注意が必要である。

祖母の初回の発病から7年後の2011年に父が、9年後の2013年に祖母が再び発症しており、このときに初感染あるいは再感染した可能性もある。父の発病時LTBI治療の対象となったのは母のみで、姉妹は胸部X線による経過観察となった。

塗抹陽性患者などの高感染性の場合には6カ月以上の同居で46%に結核が発病するというRoseらの報告がある⁵⁾。父が発病した際に初めて姉妹のIGRA陽性が確認されており、この時点での初感染あるいは再感染を考えて再度LTBI治療を検討すべきであったと考える。

加えて、発病までの期間から考えると、父の発病から3年、祖母の再発から1年であり、排菌量の多かった祖母から再感染を受けた可能性もある。祖母との接触後にも経過観察とすれば、姉妹の発病を早期に発見できた可能性がある。

現在自治体ごとに病原体サーベイランスの構築がすすめられ、分子疫学的解析が行える自治体が73.6%を占めるなかで、培養陽性患者にVNTRを行っているのは20%程度である⁶⁾。VNTRクラスターサイズが毒力に相關する可能性を示唆する論文もあることから⁷⁾、VNTR情報をデータベース化することも検討に値する。

本邦においては今後も高齢者から若年家族への感染が続くと予想される。本姉妹のように過去にLTBI治療を施行していたとしても、再感染の可能性が高ければ、適応について十分検討したうえで再度LTBI治療あるいは経過観察を行うことが必要と考える。

謝 辞

本稿をまとめるにあたり、貴重な情報およびご意見をいただきました大田区保健所結核対策担当の職員の方々に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 厚生労働省：「平成28年結核登録者情報調査年報集計結果について」<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000175095.html> (最終閲覧日：2018年3月6日)
- 2) 豊田 誠, 佐々木結花：第85回総会シンポジウム「高齢者結核の問題点」. 結核. 2010; 85: 881-894.
- 3) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88: 497-512.
- 4) 日本結核病学会編：Q29肺結核治療歴がある患者へのステロイド投与はどうすればよいですか？「結核・非結核性抗酸菌症診療Q&A」, 初版, 南江堂, 東京, 2014, 90-92.
- 5) Rose CE, Zerbe GO, Lantz SO, et al.: Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. Am Rev Resp Dis. 1979; 119: 603-609.
- 6) 厚生労働省第1回厚生科学審議会結核部会：「結核に関する特定感染症予防指針に掲げられている施策の進捗状況等について」. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/000036336.html> (最終閲覧日：2018年3月6日)
- 7) Takahashi M, Kazumi Y, Fukasawa Y, et al.: Restriction fragment length polymorphism analysis of epidemiologically related *Mycobacterium tuberculosis* isolates. Microbiol Immunol. 1993; 37: 289-294.

Case Report

SISTER CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS
WITH AN INTRA-FAMILIAL TRANSMISSION ROUTE

¹Naota KUWAHARA, ¹Tsukasa OHNISHI, ¹Sojiro KUSUMOTO, ¹Yasunari KISHINO,
¹Shintaro SUZUKI, ²Yoshiro MURASE, ²Satoshi MITARAI, and ¹Hironori SAGARA

Abstract The spread of tuberculosis from elderly patients to younger family members has remained an important route of infection in Japan. We treated two sisters (18 and 20 years old) in whom tuberculosis developed in 2014. Tuberculosis had also previously developed in a grandmother and then in their father. When tuberculosis developed in their grandmother in 2004, the sisters received the treatment of latent tuberculosis infection (LTBI), however, they did not receive LTBI treatment again in their father in 2011, despite interferon-gamma release assays being positive. Though the grandmother died in 2013 due to the relapse of tuberculosis, the sisters did not treated again. The sisters developed active tuberculosis in 2014. We analysed the *Mycobacterium tuberculosis* strains obtained from the sisters and the grandmother with variable number of tandem repeats (VNTR), and found that the sisters and their grandmother had infected the same *M. tuberculosis* strain. This

case may suggest that re-infection of *M. tuberculosis* occurred after LTBI treatment.

Key words: Interferon-gamma release assay (IGRA), Intra-familial transmission, Latent tuberculosis infection (LTBI), Secondary infection, Variable number of tandem repeats (VNTR)

¹Department of Respiratory Medicine and Allergology, Showa University Hospital, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Naota Kuwahara, Department of Respiratory Medicine and Allergology, Showa University Hospital, 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666 Japan. (E-mail: kuwhrnaota@gmail.com)