

## 症 例

## 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

川田 博 中西 好子\* 高原 誠 中山 雅晴  
 豊田恵美子 小林 信之 鈴木 恒雄 工藤宏一郎  
 高橋 光良\*\* 阿部千代治\*\*

**要旨：**簡易宿泊施設つきのサウナで発症した肺結核再感染と思われる症例を検討した。感染源は61歳男性，被感染者は46歳男性で16年前に肺結核入院治療歴がある。感染源が入院した時点では被感染者の胸部写真は陳旧性肺結核の所見で痰の結核菌も塗抹培養陰性であった。被感染者は1年後に肺結核となり両者の分離結核菌のRFLP分析(restriction fragment length polymorphism analysis)は同一であることから被感染者の肺結核は外来性再感染の可能性が高いと考えられた。両者とも同一の簡易宿泊施設を長期にわたり利用していた。以上閉鎖された環境での長期間の接触では肺結核の外来性再感染が発症する可能性が示唆された。

**キーワード：**肺結核再感染，Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 分析，簡易宿泊施設内感染

Reactivation of pulmonary tuberculosis, Restriction fragment length polymorphism, Out-break of pulmonary tuberculosis in a day laborers' lodging

## 結 言

内因性再燃と外来性再感染は古くから結核の感染発病の機転を考える上で重要なテーマである。一般に肺結核の発病は肺内初感染巣よりひき続き発病する場合、あるいは再燃によるものであると考えられている。ただし外来性再感染発病も大量の菌を長時間吸入した場合や局所的全身的抵抗力の減弱した場合に頻度は少ないもののおこりうると考えられてきた。その証明は困難であったが分離結核菌のrestriction fragment length polymorphism analysis (RFLP 分析)により感染源、感染ルート<sup>1)-5)</sup>、再感染の検索<sup>6)</sup>が可能となった。

近年サウナとして営業している簡易宿泊施設での肺結核の多発が報告されている<sup>7)</sup>。今回これらの発症例のなかで外来性再感染肺結核と思われる症例をRFLP分析により検討したので報告する。

## 症 例

対象は3例の肺結核患者で (Table 1), 症例1は感染源, 症例2は再感染と思われる例, 症例3は症例1,2とほぼ同時期に同じサウナ生活を経験している例である。症例3についてはRFLP分析の結果のみを示す。

症例1 61歳男性 感染源と思われる症例

本籍：北海道，既往歴：特記すべきもの無し。北海道で歯科技工士をやっていたが，1985年に家族を残し上京し職を転々としていた。1994年10月より都内の簡易宿泊施設付きの某サウナに寝泊りするようになる。この頃より食欲減退，易疲労感，咳，痰出現。体重も54kgより45kgと減少し1995年4月近医受診。胸部レントゲン写真で左肺野全体，右上肺野に空洞を伴う浸潤影を認め (Fig. 1) 痰でガフキー9号出現し当院へ1995年6月入院。入院時 身長156cm 体重42kg 体温37.1度 血圧108/62 脈拍84/min WBC 13,300 Hb 8.8 血沈118mm/hr PZAを含む4者で治療，薬剤感受性では検索した5剤 (SM KM RFP INH EB) に感受性を示した。同年10月菌陰性化し退院。

症例2 再感染と思われる症例

46歳男性 本籍：新潟県 独身 職業：倉庫作業員 既往歴：30歳肺結核で都内の病院に入院し退院後を含め1年6カ月の投薬をうけ治癒，1994年5月より症例1と同じサウナに寝泊りする生活をはじめ。1995年3

〒162 0052 東京都新宿区戸山町1 21 1

国立国際医療センター呼吸器科

〒104 0044 東京都中央区明石町12 1

\* 中央保健所予防課

〒204 0022 東京都清瀬市松山3丁目1番24号

\*\* 結核予防会結核研究所

(受付日平成9年6月25日)

Table 1 Data on three patients with tuberculosis

patient number	Age	Sex	Admission data	Sputum smear	Stay at the day-laborers' lodging equipped with sauna
1	61	M	6/95	9 +	10/94 6/95 (8 Mo)
2	46	M	5/96	3 +	5/94 5/96 (24 Mo)
3	58	M	9/96	2 +	5/94 9/96 (28 Mo)



Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission ( patient 1 ), showing diffuse bilateral patchy shadows and many cavities.



Fig. 3 Chst X-ray film obtained on admission ( patient 2 ), showing infiltrative shadows, many cavities, and an air-fluid level in a bulla in the left lung.



Fig. 2 Chest X-ray film obtained at discharge from another hospital ( patient 2 ) after treatment of right side bacterial pneumonia, showing findings consistent with previous tuberculosis infection. No *Mycobacterium tuberculosis* was cultured from sputum.

塗抹培養とも陰性であった。現症：1996年4月より咳全身倦怠 食欲不振呼吸困難体重が1カ月で47 kgより43 kgへ減少し同年5月14日当院受診，胸部レントゲンで右上葉萎縮，右肺全体に浸潤影，左肺ではプラ内にニボーを認めた（Fig. 3）。痰でガフキ - 3号証明され当院入院。入院時身長165 cm 体重41 kg 体温38.2度 血圧110/60 脈拍118/min WBC 8,700（好中球81% リンパ球13% 単球5%）IgG 2940 mg/dl IgA 488 mg/dl IgM 76 mg/dl Hb 13.1 血沈105 mm/hr 糖尿病認めず。入院時の痰培養では+（100コロニー）で，このうち90コロニーは結核菌であり10コロニーはM.Kansasiiであった。薬剤感受性は，結核菌ではINH SM KM EB RFP 5剤に感受性を示した。M.KansasiiはKM PASが完全耐性，SM INH EB CPMが不完全耐性を示した。治療は当初2カ月はPZAを含む4者を使用し薬剤感受性の結果RFP EB THに変更し同年8月培養がいずれも陰性となり退院。

### 材料と方法

月肺炎球菌による肺炎で都内の病院に10日間入院し抗生剤の点滴を受け軽快（Fig. 2）。入院中の痰では結核菌

RFLP分析は高橋らの方法によった<sup>8)9)</sup>。要約するとプローブとしてIS 6110の245 bpPCR産物を用い，プロー

ブ DNA とハイブリダイズしたゲノム DNA 断片を検出するためプローブをビオチンで標識する。3~4 週間静置培養菌より DNA を抽出し制限酵素 PvuII で消化後ローディング溶液と混和する。ゲルの well 内に流し込み電気泳動を行なう。PvuII fragment のサザンブロットング後、アルカリフォスファターゼ標識ストレプトアビジンと化学発光性基質により IS 因子の検出を行なった。

#### RFLP 分析

各症例の RFLP 分析の結果症例 1 と 2 は同一のパターンを示した (Fig. 4)。Lane 3 は、1994 年より前述のサウナに寝泊りする生活をはじめ、1996 年 9 月咳、痰、倦怠感、発熱出現し、痰でガフキー 2 号が証明された 58 歳男性であるが (症例 3)、分離結核菌の RFLP パ

ターンは症例 1, 2 とは異なっていた (Fig. 4)。

## 考 案

肺結核の発症様式は集団内の結核免疫能、環境要因により左右されることは事実であろう。結核対策が未熟で蔓延している開発国では、初感染にひき続き発症した結核や内因性再燃の他に、外来性再感染による発病も出現すると推定される<sup>10)</sup>。一方先進国で結核の発生が急激に低下している環境では、再燃あるいは初感染にひき続き発症する場合が大半で、外来性再感染はまれのこととされている<sup>10)</sup>。しかしながら近年先進国におけるホームレスの収容施設<sup>11)</sup>やエイズ病棟<sup>6)</sup>などの特殊な環境下では、外来性再感染が報告されている。この事実は先進国においても特殊な環境下では開発国と類似した再感染の発生がみられることを意味する。

外来性再感染の証明はいままで困難であったが、RFLP 分析が登場し結核菌の亜分類が可能となり感染源、感染ルート、外来性再感染の検索に利用されるようになった。再感染を証明するには 1) 薬剤感受性結核菌の治療中あるいは治療後耐性菌による結核が出現し、感染源が同定できる<sup>11)-13)</sup>。2) 結核の治療歴があり治癒し再発時に感染源が明らかで感染源の RFLP パターンと同じパターンを示す。3) 以前肺結核に罹患した時の結核菌が保存されており、再発時の結核菌の RFLP パターンが最初にえられた菌の RFLP パターンと異なる<sup>6)</sup>。この場合同一菌が自然にあるいは薬剤耐性獲得後も RFLP は頻回には変化しないとされているが、完全には証明されてはいないので、厳密には 2 度目の結核の感染源が明らかで、感染源の結核菌と当人の結核菌の RFLP が一致するという条件も必要かもしれない。4) 剖検による病理組織学的検討があげられる<sup>14)</sup>。

症例 1, 2, 3 が長期利用していたサウナは 1 日平均利用者数 150 人、このうち 1 年以上にわたりほぼ毎日利用する長期宿泊利用者は症例 2 と 3 を含む 10 人である。休憩室は客ごとに区割りはあるがオープン形式で、30~40 人収容の 2 部屋と 20 人収容の 1 部屋より構成されている。このサウナは宿泊施設ではないが、24 時間営業で低料金で利用できるため長期利用者が多い。今回長期サウナ宿泊利用者を対象に保健所職員による検診用ちらしを配布し検診をすすめるも、受診に応じたものは症例 3 のみであった。同サウナ従業員 15 人の検診では、喀痰塗抹培養とも陰性で確診はつかないものの胸部レントゲン写真で日本結核病学会分類Ⅲ1 の活動性結核と思われる陰影を 4 名に認めた。他に住み込み従業員 1 名と長期利用者 1 名がガフキー陽性で入院し、これら 2 例の RFLP パターンは同一であった。以上このサウナでは、5 名の排菌者及び非排菌者ではあるが胸部レントゲン写

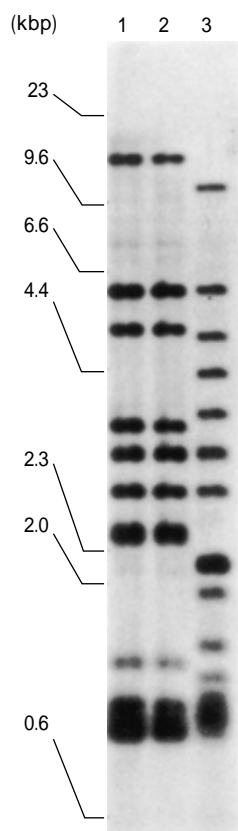


Fig. 4 Analysis of restriction-fragment-length polymorphism of epidemiologically related *Mycobacterium tuberculosis* from patients with pulmonary tuberculosis. Chromosomal DNA was digested with PvuII and the biotinylated 245-bp lambda Hind III fragment was used as a probe. Lane 1, *M. tuberculosis* from patient 1; lane 2, *M. tuberculosis* from patient 2; lane 3, *M. tuberculosis* from patient 3. Patient 3, a 56-year-old man, stayed at the same lodging with patient 1 for eight months and with patient 2 for 24 months.

真で4名の活動性肺結核と思われる例を認めた。症例2は16年前に入院期間を含め1年6カ月の肺結核治療歴があり、治癒しており平成6年5月よりサウナ生活をはじめ、症例1と生活が重なるのは、1994年10月より1995年6月で、症例1が肺結核で入院するまでの8カ月間である。症例3は症例1とほぼ同時期より前述のサウナ生活をはじめており、症例1と生活が重なるのは同様症例1が入院するまでの8カ月である。症例1は高度の排菌者であること、症例2は症例1の喀痰塗抹が陽性と判明した約1カ月前に肺炎球菌による肺炎で他院に入院し抗生物質の点滴で軽快、その時点の喀痰結核菌検査では塗抹培養とも陰性であったこと、症例2は症例1が入院後約1年経過して肺結核で入院していること、サウナという閉鎖環境での長期に渡る頻繁な接触があること、両者の結核菌のRFLPパターンが一致したことは症例1が感染源で症例2は被感染者である可能性が高いと考えられた。他に症例1と2が偶然に個別にRFLPパターンの同じ結核菌により発病した可能性も完全には否定できないが可能性は低いと思われる。さらに症例2は過去に肺結核治療歴があり治癒していた点を考慮すると、初感染よりひき続き発症した結核や再燃よりも再感染の可能性が高いと推定される。症例3は症例2とほぼ同時期より前述のサウナ生活を開始しており、症例1との接触期間も症例2と同様8カ月であるが、分離結核菌のRFLP分析では異なるパターンを示した。この場合再燃か症例1, 2以外からの外来性感染かの区別は不明である。以上肺結核の外来性再感染は閉鎖環境での長期大量暴露や生活環境の悪化、低栄養、免疫能低下などが関連し出現すると推定された。

## 文 献

- 1) Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al: Transmission of tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1994; 330: 1710-1716.
- 2) Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al: An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-235.
- 3) Chaves F, Dronda F, Cave MD, et al: A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 719-725.
- 4) Genewein A, Telenti A, Bernasconi C, et al: Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. *Lancet* 1993; 342: 841-844.
- 5) Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al: The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. *N Engl J Med* 1994; 330: 1703-1709.
- 6) Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al: Exogenous reinfection with multi-drug-resistant mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1137-1144.
- 7) 中西好子, 大山泰雄, 高橋光良, 森 亨: サウナでの結核多発の分子疫学的解明大都市のホームレスの結核問題に関連して. *日本公衛誌* 1997; 44: 769-778.
- 8) 高橋光良, 阿部千代治: IS タイピング: IS 6110 をプローブとした RFLP 分析による結核菌の亜分類. *日細菌誌* 1994; 49: 853-857.
- 9) 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.
- 10) Nardell EA: Tuberculosis, edited by Reichman LB and Hershfield ES Lung biology in health and disease vol 66, executive editor Lenfant C New York Marcel Dekker, Inc. 1994 p.103-122.
- 11) 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.
- 12) 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. *結核* 1982; 57: 497-502.
- 13) Ormerod P, Skinner C: Reinfection tuberculosis: Two cases in the family of a patient with drug-resistant disease. *Thorax* 1980; 35: 56-59.
- 14) 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剖検例. *日胸* 1975; 34: 314-318.

## Abstract

## Reinfection Tuberculosis at a Day-Laborers' Facility Equipped with a Sauna

Hiroshi Kawada, Yoshiko Nakanishi\*, Makoto Takahara, Masaharu Nakayama,  
Emiko Toyoda, Nobuyuki Kobayashi, Tuneo Suzuki, Koichiro Kudo,  
Mitsuyoshi Takahashi\*\* and Chiyoji Abe\*\*

Department of Pulmonary Medicine, National Medical Center of Japan 1-21-1,  
Toyama-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

\*Chuo-ku Health Center in Tokyo

\*\*Research Institute for Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Restriction-fragment-length polymorphism (RFLP) analysis was used to study one outbreak of reinfection pulmonary tuberculosis at a day-laborers' facility equipped with a sauna. The results were interpreted in conjunction with clinical and epidemiologic data. The DNA probe was derived from the insertion sequence IS 6110.

A 63-year-old man who stayed at a day-laborers' facility for eight months was found to have advanced cavitary lung disease with sputum smears strongly positive for acid-fast bacilli. One year later a 46-year-old man staying at the same facility for 24 months was also found to have sputum-positive tuberculosis. The 46-year-old man had undergone treatment for tuberculosis 16 years previously and showed radiographic evidence of previous lung damage from tuberculosis. The second man had no tubercule bacilli in sputum when the 63-year-old man was found to have sputum-positive tuberculosis. The organisms isolated from these two men were both drug sensitive and had a similar RFLP pattern which suggests that 63-year-old man was the source of this outbreak and that pulmonary tuberculosis in the 46-year-old man was caused by exogenous reinfection. We conclude that exogenous reinfection may have been one pattern of tuberculosis transmission in this high-risk environment.