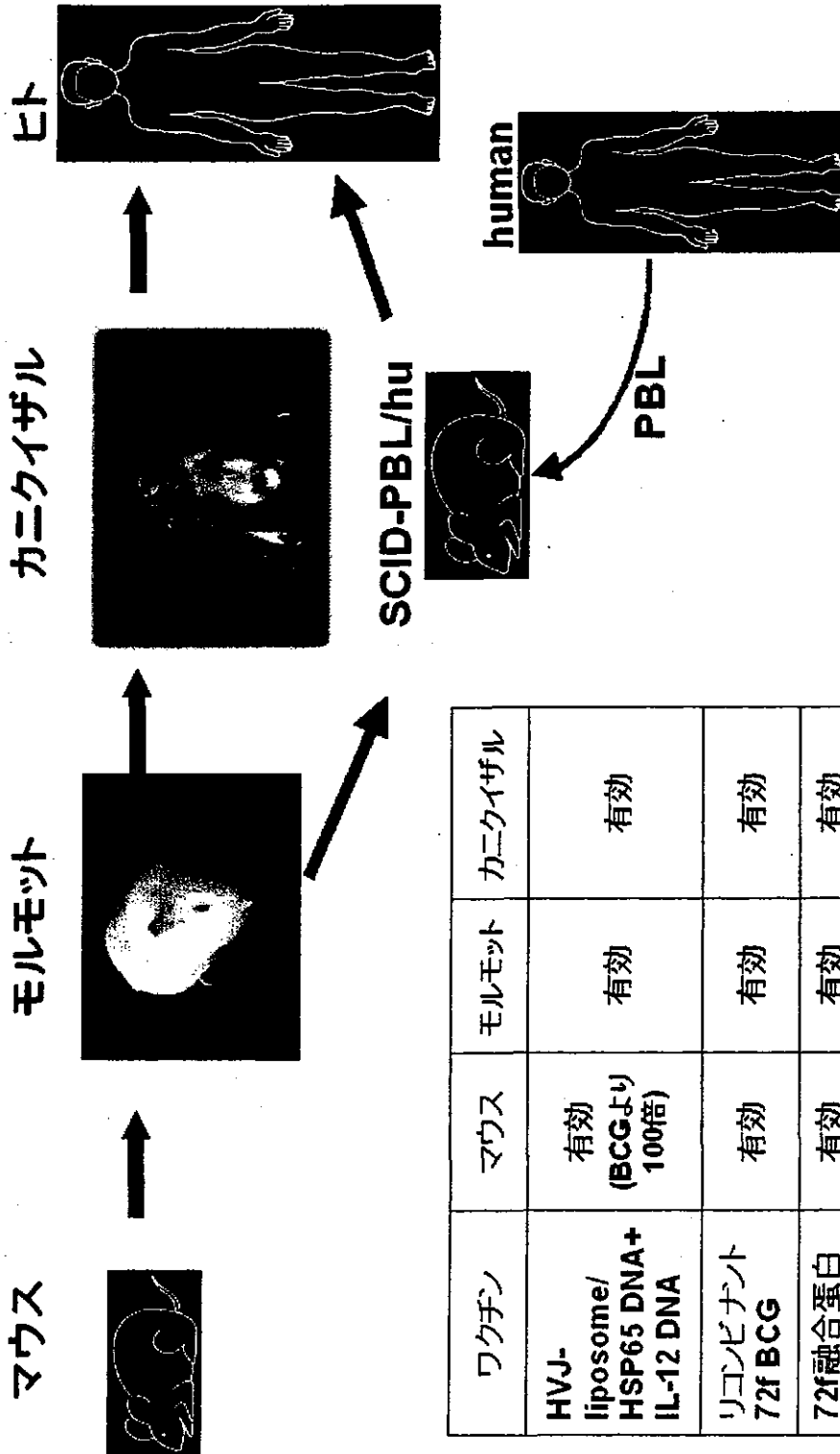


The Development of Novel Vaccines for M.tuberculosis using animal models

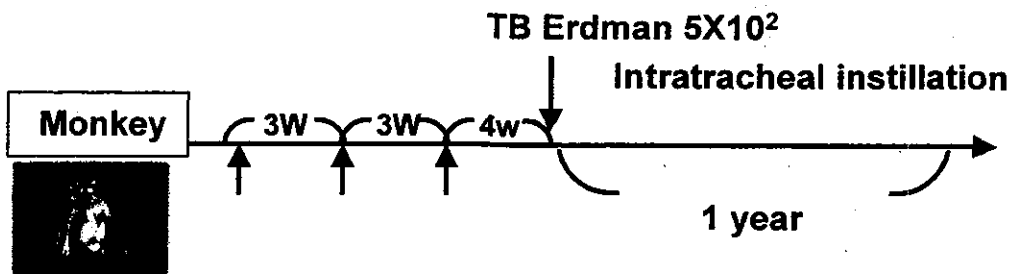


Protocol

Novel vaccine for Tuberculosis Cynomolgus monkey

Group 1. Recombinant Mtb72f BCG	4 animal
Group 2. HVJ-liposome-Hsp65 DNA/IL-12 DNA	4 animal
Group 3. BCG + Mtb72f protein	4 animal
Group 4. BCG	4 animal
Group 5. Saline control	4 animal

Total 20 animals
For more than (one) year



Mtb72f BCG	BSR Body Weight Chest X-P Immune Response Survival
HVJ-liposome-Hsp65 DNA/IL-12	
BCG + Mtb72f protein	
BCG	
Saline	

平成 15 年度
日米医学協力計画
結核・ハンセン病専門部会
年次報告書

ANNUAL REPORT 2003
U.S.-JAPAN COOPERATIVE MEDICAL SCIENCE PROGRAM
TUBERCULOSIS AND LEPROSY PANEL

日米医学協力計画
結核・ハンセン病専門部会
U.S.-JAPAN COOPERATIVE MEDICAL SCIENCE PROGRAM
TUBERCULOSIS AND LEPROSY PANEL

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

露口一成、鈴木克洋、吉田志緒美、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則

国立療養所近畿中央病院 内科、臨床研究センター

はじめに

今回ここに述べる事例は近畿地区を中心に報道されたもので、56歳男性の多剤耐性肺結核患者が感染源となり、家族1人と看護師2人を含む5人に発病させた院内集団感染事例である。結核に携わる医療従事者にとってはショッキングな事例であった。それは、①従来病原性が弱いと漠然と考えられてきた多剤耐性結核菌による集団感染であったこと、②うち2名は、全剤感受性結核にて治療中に多剤耐性結核菌の重感染を受けて発病したと考えられること、による。今後の結核感染対策にも影響を及ぼす重要な事例であると思われるのでここに報告する。

事例

患者 A (感染源)

初発患者 A は 56 歳の男性であり、湿性咳嗽を主訴として平成 12 年 3 月 27 日 X 病院を受診し、胸部 X 線異常及び喀痰抗酸菌塗抹陽性のため肺結核として同院入院となった。その際の喀痰培養で結核菌を認め、感受性検査にて INH、RFP を含む多くの抗結核薬に耐性であった。過去に抗結核治療の既往はなく、初回多剤耐性結核と考えられた。当初 INH、RFP、PZA、EB による化学療法が開始され、感受性判明後は CS、EVM、PAS、ニューキノロン剤等による治療が行われたが排菌は持続し改善を認めないため、外科的治療の適応検討のため平成 13 年 6 月 6 日 Y 病院転院となる。しかし、病巣が左右肺にわたって広く存在するため手術は困難と判断し、PZA、EVM、CPFX、MINO、CVA/AMPC 等による化学療法を継続されていた。平成 14 年 6 月、他患者とのトラブルがあり同院入院継続が困難となったため 6 月 12 日国立療養所近畿中央病院転院となる。転院後化学療法を継続していたが、大量排菌は持続し改善傾向は全くみられなかった。病巣は左右肺にわたってはいたが、空洞は右上葉のみであったため、空洞部分の菌量減少を目的に、平成 14 年 11 月 19 日空洞切開術を施行した。以後現在に至るまで、化学療法を継続しながら空洞部のガーゼ交換を行っており、平成 15 年 6 月からは、わずか

に空洞の縮小と排菌の減少がみられてきている。初診時より三年余りに及ぶ経過を通じ、大量排菌と激しい咳嗽が持続している。

患者 B

63 歳の男性で、55 歳より糖尿病があるが無治療であった。結核の既往はなし。平成 13 年 6 月より湿性咳嗽、発熱出現し、近医受診にて胸部異常影、喀痰抗酸菌塗抹陽性を指摘されたため 7 月 2 日 Y 病院入院となる。同日より INH、RFP、EB による化学療法を開始し、喀痰培養検査でも全剤感受性の結核菌と判明、順調に排菌も陰性化して 10 月 19 日退院となる。入院中患者 A とは約三ヶ月半同室であった(なお、病室は空気感染対策を施した陰圧部屋であった)。退院後は患者 A とは接触はない。退院後、徐々に生活が乱れがちとなり服薬も不規則となった。平成 14 年 2 月頃より胸部陰影の悪化を認め、入院勧められるも拒否していた。4 月 9 日左自然気胸を生じたため再入院となる。その際の喀痰培養にて多剤耐性結核菌を認めた。胸腔ドレナージにより気胸は軽快するも、5 月 6 日に大咯血を生じたため挿管、人工呼吸管理となる。その後一般状態は悪化し、肺内病変の進行を認め 6 月 28 日死亡される。

患者 C

53 歳の男性で、糖尿病にて治療を受けていた。平成 9 年 10 月 15 日より平成 10 年 4 月 5 日まで X 病院にて全剤感受性肺結核にて入院加療を行い、排菌陰性化して退院となる。治療継続中の平成 12 年 10 月 5 日から平成 13 年 1 月 22 日まで糖尿病のコントロールのため同院に再入院。この時患者 A と病棟は違ったが、数回の接触歴あり。平成 13 年 9 月 12 日の画像にて右上肺 S3 に新たな陰影の出現を認め、9 月 26 日の喀痰培養にて 30 コロニーの結核菌を認めた為 11 月 1 日再入院となる。多剤耐性と判明したため、LVFX, SM, CS, PAS, TH, PZA による治療を行うも塗抹、培養ともに排菌持続するため平成 15 年 1 月 23 日当院受診、1 月 24 日入院となる。PZA、CS、EVM、CAM、CVA/AMPC にて現在も治療中である。

患者 D

23 歳の女性で、既往歴に特記すべきことはない。平成 11 年 4 月より看護師として X 病院結核病棟に勤務しており、患者 A を含む複数の多剤耐性結核患者との接触があった。平成 14 年に同じ病棟の看護師が結核を発病し、定期外検診にて右 S6 に結節影を認めたため、肺結核として平成 14 年 6 月 19 日より INH、RFP、PZA、EB による抗結核療法を開始された。その後、喀痰培養にて結核菌を認め、感受性検査を行ったところ多剤

耐性であったため、手術目的にて平成 14 年 8 月 20 日近畿中央病院紹介受診、入院となる。CS, LVFX, TH, EVM にて化学療法を行った後に、10 月 24 日右肺 S6 区域切除術施行。以後化学療法を継続し、平成 15 年 7 月現在、経過は良好である。

患者 E

24 歳の女性で、既往歴に特記すべきことはない。平成 12 年 4 月より看護師として X 病院結核病棟に勤務しており、患者 D と同様に多剤耐性結核患者との接触あり。平成 14 年 5 月 24 日左頸部のリンパ節腫脹あり、生検にて結核と診断され 6 月 14 日から INH、RFP、PZA、EB による治療を開始されるもリンパ節腫脹はむしろ悪化し、胸部 X 線上も陰影を認めたため、11 月 6 日に気管支鏡施行し結核菌を検出した。感受性結果で多剤耐性と判明したため、12 月より TH、PAS、SM による治療に変更され、手術目的にて近畿中央病院紹介入院となる。平成 15 年 3 月 25 日左上区部分切除術施行し、以後化学療法を継続中である。

患者 F

31 歳の女性で、既往歴に特記すべきことはない。患者 A の同居家族であり、患者 A が肺結核発病後もしばしば接触していた。平成 14 年 11 月より発熱、咳嗽出現し、近医受診にて左肺の異常影を指摘され、X 病院入院となり、喀痰 PCR 検査にて結核菌陽性のため INH、RFP、EB、PZA による治療を開始される。その後培養菌の感受性検査にて多剤耐性と判明したため、平成 15 年 1 月より EVM、CS、TH、PZA、CAM による治療に変更され、外科的治療を含めた治療方針再検討のため当院転院となる。転院後も化学療法をそのまま継続したところ陰影は著明に改善し、手術の適応はないと判断されたため退院とし、現在も化学療法を継続中である。

院内感染を疑うに至った経過と RFLP 分析について

今回の事例発見の端緒となったのは、患者 B が肺結核再発にて再入院となった際の検出菌が、以前に使用していない薬剤に対しても耐性である多剤耐性結核菌であり、しかもその薬剤感受性パターンが患者 A からの検出菌とほぼ同一であることが判明したことである。この二つの菌につき RFLP 分析を行ったところ同一菌であるとの結果が得られた。患者 A と患者 B が接触したのは入院中だけであったので、患者 B が感受性結核にて治療中に患者 A の菌による再感染を受けたことにより、多剤耐性結核を発病したことがほぼ確実となった。その後、患者 A と接触歴のある多剤耐性結核患者 C、D、E、F が当院入院となり薬剤感受性検査がほぼ一致したことより、全員が同一菌による感染である可能性を疑い RFLP 分析により確認した。

以上より、今回の事例が多剤耐性結核菌による院内集団感染であることが明らかとなった。時間的な経過より、患者 A が感染源であり、患者 B、C は感受性結核治療中に再感染を受け、患者 D、E は病院内で感染を受け、患者 F は家族内で感染を受けてそれぞれ発病したものと考えられた。

考察

本事例は、多剤耐性結核菌による院内集団感染事例である。耐性結核菌は従来から病原性が弱いのではないかと考えられてきた。これは、INH 耐性菌はではしばしばカタラーゼ活性を欠き動物実験において感受性菌より増殖が劣ることなどから推定されたものである。その後、Snider らの報告により INH/SM 耐性菌と感受性菌では感染リスクに差はないことが示されたものの、感染した後の発病リスクには差があるのではないかと、短期間に多数の患者を発病させる集団感染などは起こしにくいのではないかと考えられてきた。実際、多剤耐性結核菌による集団感染はアメリカを中心に近年多くの報告があるがそのほとんどは免疫の極度に低下した HIV 感染者におけるものである。また、HIV 感染の未だ少ないわが国においてはこれまで二事例の報告があるのみである。今回の事例では、約三年間の間に 5 名に多剤耐性結核を発病させている。全員 HIV 陰性者で、しかも 3 名は若年健康女性であった。このことから本事例の結核菌は病原性の強い菌であったと考えられる。

さらにこの菌の強い病原性を示唆するのは、患者 B と患者 C の 2 名において、感受性結核治療中に重感染して多剤耐性結核を発病させていることである。通常の成人型肺結核症の発症については、最初に感染した菌が再び増殖することによる内因性再燃と、新たに別の菌が感染することによる外来性再感染とがある。従来わが国では、ほとんどが内因性再燃によるもので、再感染はほとんどないとの考えが主流であった。近年の RFLP を用いた解析により HIV 感染者ではしばしば再感染が生じており、さらに HIV 陰性者でも再感染発病があり得ることがそれぞれ報告されているが、免疫の低下していない HIV 陰性者では一般に再感染はまれなことと考えられている。本事例の患者 B と患者 C は HIV 陰性であるにもかかわらず再感染を受けており、しかも感受性結核に対する治療中に感染したという点が注目に値する。同様の事例は、INH・SM 耐性結核で治療を受けていた HIV 陰性患者に多剤耐性結核菌が重感染したという報告が一例あるのみである。

従来我が国では、多剤耐性結核患者と感受性結核患者を同室にすることがしばしばあり、また結核病棟に陰圧設備を備えるようになったのはごく近年の事であるにもかかわらず

らず、今回のような事例の報告はない。従って本事例は、病原性の強い多剤耐性結核菌による例外的な院内集団感染と考えられる。しかし菌を検出した段階で病原性の強さを推定することは不可能であるため、すべての多剤耐性結核患者は陰圧設備のある個室隔離が望ましい。さらにいえば、入院当初は薬剤感受性が不明なので、すべての排菌陽性結核は、感受性が判明するまでは個室隔離が望ましいということにもなる。今後の結核病床のあり方として、感受性不明の患者及び多剤耐性結核患者は陰圧設備をもつ個室に収容し、一方で感受性と判明し治療が軌道に乗った患者は早期退院させるなど、より感染対策上実効性のある対応が求められる。