

Fig. 2 Chest X-ray film just before receiving chemoprophylaxis

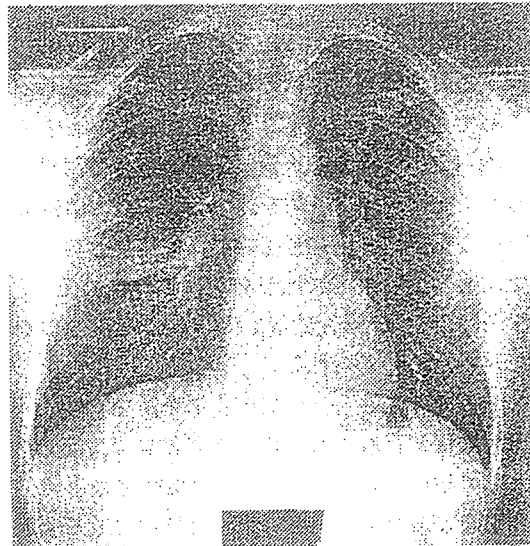


Fig. 3 Chest X-ray film obtained on admission

月までの計9カ月間で症例は化学療法を終了した。その後の管理検診結果でも、症例の再発所見は認められていない。

症例の妹は6カ月間のRFPによる化学予防を終了した。

症例の高校での同クラス、同クラブ生徒に行った定期外集団検診のツ反発赤径の分布は20mmをピークの1峰性で、中学のツ反と比較しても20mm以上に増大した者はほとんどおらず、症例を感染源とする集団感染は無いと判断し化学予防の指示はしなかった。その後も症例の接触者から発病者は発見されなかった。

症例以外に中学校集団感染事例の接触者から発見された培養陽性患者7名の菌株は、すべて初発患者のRFLPパターンと一致し、かつ薬剤感受性試験で全員INH感受性であることが確認された。

#### 考 察

INH単独投与による化学予防でINH耐性結核を生じさせないかということは、化学予防開始当初の危惧であった。しかし、化学予防に関する主要な文献を引用して総説を行ったFerebee<sup>2)</sup>は、INH化学予防によりINH耐性菌の出現率が、その地域のINHのprimary resistanceの頻度より高まることはない結論づけており、日本でも岩崎<sup>3)</sup>が総説の中でINH予防内服による耐性菌発生の可能性はほぼないとしている。したがって、症例が化学予防中に発病し、INH5 $\mu$ g/ml完全耐性と判明し、RFLPパターンがINH感性の初発患者と一致したことは、これまで報告されていない稀有な事象といえ

る。

このような経過をとった場合、まず考慮しなければならないのが、化学予防開始時に既に発病しており、それを見逃したためINH単剤治療になり、INH耐性菌が出現した可能性<sup>4)</sup>である。この可能性を検証するため、複数の結核専門家に症例の胸部X線写真の読影を依頼した。その結果では、化学予防開始時の胸部X線写真では明らかな所見を指摘できず、4月の定期健診のX線写真でも発病後のX線写真と比較してみると異常陰影出現の可能性を指摘できるが、単独の写真では異常陰影を指摘できないという評価を得た。

岩崎<sup>5)</sup>は病理学的視点から化学予防のメカニズムを、主にはlymphglandular haematogenous routeの進行中断であり、また既に肺に潜在的な散布が起こっていた場合には、それをも治癒させると説明している。そして、薬剤耐性については、当初の病巣内の菌は膨大な数ではないので、INH単独投与でも耐性菌が残る可能性は極めて少ないとしている。このメカニズムを念頭に本症例の化学予防開始までの状況を検討すると、本症例の発端となった中学校結核集団感染経過で、幾つかの特別な要因を指摘できる<sup>1)</sup>。

第一に、初発患者と症例は同クラスであり、Highly Infectious Caseと考えられる初発患者から、非常に濃厚な感染曝露を受けており、吸入した菌数も多いと考えられる。第二に、症例は感染を受けて4カ月以上経過していると考えられ、化学予防開始時には結核菌数が相当なレベルまで増殖していたと思われる。症例と同時期に化学予防を指示された同クラス生徒の中から、化学予防

開始時の胸部 X 線写真で6名の発病者が発見されていることは、これを支持する結果と思われる。

結核菌の耐性獲得は、菌の増殖の際の遺伝子の突然変異によって起こり、薬剤ごとにある一定の確率で発生し<sup>6)</sup>、INHの場合は、 $10^6$ 個に1個の割合で耐性菌が存在する<sup>4)</sup>。症例が化学予防を開始した時点の結核菌数は、このレベルを上回り、胸部 X 線写真で発見し得る限界程度まで増殖していた可能性がある。このため INH による化学予防で INH 耐性結核を生じるという稀有な事象につながったと考えられる。

この症例の経過から、今後の化学予防を含めた集団感染発生時の保健行政の対応のあり方として、次の3点が課題として挙げられる。まず今回の集団感染事例<sup>1)</sup>のように発病者が多発する場合には、軽度の発病を見逃さないために、濃厚接触者の化学予防開始時には、胸部 X 線検査だけでなく CT 等の精査も考慮すべきと思われる。また、本事例では初発患者の咳の持続期間が2カ月弱であったため、アレルギー前期を考慮しツ反を2カ月後に1回行うという方針をとったが、結果的には登録直後にツ反が実施されなかったため、感染者の早期発見、化学予防の導入が遅れた。結核集団感染を疑いツ反を行う場合、感染危険度指数、感染曝露期間等を総合的に考慮し、化学予防開始までの期間の短縮を図ることが必要である。さらに、早期発見という点については、本症例へは頻回に胸部 X 線検査が実施されたが、その実施機関は保健所、学校、A 診療所、B 病院と4カ所の機関にわたっており、機関が異なるため毎回の比較読影はできていなかった。胸部 X 線写真読影の基本は比較読影であり、胸部 X 線写真は実施機関が異なっても、必要に応じ比較読影ができる体制整備を図るべきである。

一方、今回の集団感染事例<sup>1)</sup>では、症例も含めて初発患者の同学年・同クラブ生徒で化学予防を開始した者が105人いたが、この中から症例以外に発病したのは1人だけであった。この者も初発患者と同クラス生徒で、当初より服薬が不規則であり服薬期間を延長していた9カ月目に胸部 X 線検査で陰影を指摘され、IⅢ1で治療開始となったが、培養陰性のため薬剤感受性試験結果は得られていない。

これ以外の103名からは発病は認められなかった。したがって、Highly Infectious Case から感染を受け、感染後数カ月経過してから化学予防を開始しても、大部分は INH による発病予防効果の恩恵を受けると考えられた。

## 結 語

化学予防中に INH 耐性で発病した肺結核症例を経験した。

症例は化学予防を開始してから3カ月半後の胸部 X 線検診で、rⅡ1、喀痰塗抹ガフキー7号で発見され、薬剤感受性試験の結果 INH  $5 \mu\text{g/ml}$  耐性であった。RFLP パターンは初発患者ならびに他の7名の培養陽性患者と一致したが、症例以外の者の薬剤感受性試験結果は初発患者を含めすべて INH 感性であった。highly infectious case と考えられる初発患者から濃厚な感染曝露を受け、かつ感染から化学予防を開始するまでの期間が長かったことにより、化学予防中に INH 耐性で発病するという稀有な結果が生じたと考えられた。

## 文 献

- 1) 豊田 誠, 森岡茂治: 高知市中学校における結核集団感染—感染要因と化学予防の効果に関する検討—。結核。2001; 76: 625—634.
- 2) Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis a general review. Adv Tuberc Res. 1970; 17: 28—106.
- 3) 岩崎龍郎: 総説 結核の化学予防。資料と展望。1993; 6: 32—62.
- 4) 青木正和: ヴィジュアルノート結核「基礎知識」, 一部改訂版, 結核予防会, 東京, 1996.
- 5) 岩崎龍郎: 「改訂 結核の病理」JATA ブックス No. 3, 結核予防会, 東京, 1997, 20—22.
- 6) David HL: Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected population of *Mycobacterium tuberculosis*. Appl Microbiol. 1970; 28: 810—814.