

原 著

## 結核登録からみた最近の小児結核性髄膜炎

小児結核性髄膜炎研究会

田中慶司・滝沢秀次郎・稲葉修・長谷川政二  
山登淳伍・森亨・青木正和・鳥尾忠男

受付 昭和 56 年 8 月 24 日

ANALYSIS OF TUBERCULOUS MENINGITIS IN CHILDREN  
NOTIFIED DURING 1979

Study Group on Tuberculous Meningitis in Children\*

Keiji TANAKA, Hidejiro TAKIZAWA, Osamu INABA, Seiji HASEGAWA,  
Jungo YAMATO, Toru MORI, Masakazu AOKI, Tadao SHIMAO

(Received for publication August 24, 1981)

In 1979, a total of 43 tuberculous meningitis cases aged 0—14 were notified in all over Japan. Its incidence rate was 0.16 per 100,000 population. Seventy percent of the cases were children aged 0 to 4. Poor prognosis of the disease was revealed by the follow-up study for nine months on the average after the onset of the disease: 23% died, 30% were alive with serious sequelae.

Epidemiological and sociomedical discussions were made on the factors influencing the prognosis of the disease and on possibilities of reducing the risk of the disease by improving the current tuberculosis control activities.

結核まん延度の低下、化学療法や BCG 接種の普及により小児結核性髄膜炎の死亡率の低下はめざましい。例えば 1933～1937 年の 5 年間の 0～14 歳のこの死因の死亡率は年平均 8.2 (対人口 10 万) であつたが 1970～1979 年のそれは 1/139 の 0.06 (人口はそれぞれ 1935, 75 年) にすぎない。この間の全結核死亡率の全人口での減少幅は 1/20 である。しかし、いつたん罹患した場合の予後は現在でもかなり不良で、本症は小児の結核対策上特異で重大な意義を有する。

1979 年、厚生省の「結核登録者に関する定期報告」の様式が変更され、結核性髄膜炎については、初めて患者の個別の所見が報告されることになつた。本研究は、この報告をもとにしてさらに調査を行ない、小児結核性髄膜炎の疫学像、患者の臨床的、社会医学的様相について観察し、その対策のあり方について検討を行なつたものである。

## 方 法

本研究では、1979 年の前述の年末報告<sup>1)</sup>の様式 2「新登録結核性髄膜炎患者調べ」により報告された者のうち登録時年齢が 0～14 歳の者を主な観察の対象にした。これらの患者について、年末報告の所見の他に、さらに管轄保健所の協力を求めて所定の様式により調査を行ない、以下のような情報を得た。すなわち、①患児の現状(生死、治療状況、後遺症の有無、内容)、②既往 (BCG 歴、未接種の理由、予防投薬)、③居住条件、④推定感染源とその管理状況(治療、検診、病状)等である。この調査は 1980 年 5 月 16 日から 6 月 7 日の間に行なわれた。

なお対象とされた 45 人中調査により他疾患に転症とされた者が 2 人あつたが、これは除外して集計、分析を行なつた。

\* From the Division of Chronic Diseases, Ministry of Health and Welfare, Kasumigaseky, Chiyodaku, Tokyo 100 Japan.

## 成績

## 1. 概要

対象人員すべてについて調査が実施された。実施時期からみて、患者が発病してから最短5カ月、最長18カ月

Table 1. Age and Sex Distribution of Cases

Age(yrs)	Male	Female	Total
0	4	3	7
1	6	4	10
2	3	2	5
3	1	4	5
4	2	1	3
Subtotal	16 (67)	14 (74)	30 (70)
5	1	—	1
6	—	—	—
7	2	—	2
8	2	—	2
9	—	2	2
Subtotal	5 (21)	2 (11)	7 (16)
10	—	—	—
11	—	—	—
12	2	1	3
13	—	1	1
14	1	1	2
Subtotal	3 (13)	3 (16)	6 (14)
Total	24(100%)	19(100%)	43(100%)

Table 2. Identification of Source of Infection in relation to Bacteriological Findings of the Cerebrospinal Fluid (CSF) and Association of Active Pulmonary Tuberculosis

CSF bacteriology	Pulmonary disease	Source of infection			
		Identified	Not identified	Unknown	Total
TBB-positive	Present	8	3	1	12
	Others*	3	—	1	4
	Total	11	3	2	16
Negative	Present	2	—	2	4
	Others*	3	7	1	11
	Total	5	7	3	15
Unknown	Present	3	—	1	4
	Others*	4	2	2	8
	Total	7	2	3	12
Total	Present	13	3	4	20
	Others*	10	9	4	23
	Total	23	12	8	43

Others\* include those without pulmonary tuberculosis and those with no information about pulmonary tuberculosis.

にわたる観察が行なわれたことになる。

## ① 性・年齢分布

表1にみるように患者のうち男は全体の56%、女が44%を占める。罹患率は男0.17、女0.14（人口10万対）で性別に有意の差を認めない。年齢別にみると0～4歳が全体の70%を占め、そのうちでも特に0～1歳が40%と多い。罹患率を求めると、0～14歳で人口10万対0.16、0～4歳では0.34である。

## ② 地理的分布

新潟・長野・静岡以東の東日本とそれより西の西日本での発生をみると、前者16人、後者27人で、明らかに西日本での発生が多い。罹患率でみると、東日本0～14歳で人口10万対0.12（0～4歳0.23）に対し、西では0.19（同0.45）であり、いずれも西で高い値となるが、いずれも統計的な有意差はない。

## ③ 髄液検査所見

髄液検査の結果をみると、結核菌陽性16人(37%)、陰性15人(35%)、検査中および不明12人(28%)であった(表2)。

## ④ 活動性肺結核合併の有無

43人のうち活動性肺結核を併発していた者は20人(47%)であった(表2)。0～4歳では17人(57%)、5～14歳では3人(23%)で、若年者に肺病変を有するものが多い傾向が見られるが有意差ではない( $\chi^2=2.9$ )。合併した肺結核のうち16例が感染性であった。

## ⑤ 肺結核の合併と髄液所見との関連

髄液中の結核菌陽性の者における肺結核の合併は表2にみるように12/16(75%)、菌陰性または不明の者では

Table 3. Outcome of the Cases by Sex and Age

Outcome	0-4			5-9			10-14 yrs			Total		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Died	3	4	7	1	—	1	1	1	2	5	5	10
Serious multiple sequelae	4	4	8	—	—	—	—	—	—	4	4	8
Mental disturbance	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Other sequelae	3	—	3	1	—	1	—	—	—	4	—	4
Subtotal	7	5	12	1	—	1	—	—	—	8	5	13
Under treatment, without sequelae	5	4	9	1	2	3	1	2	3	7	8	15
Cured	1	—	1	1	—	1	1	—	1	3	—	3
Subtotal	6	4	10	2	2	4	2	2	4	10	8	18
Unknown	—	1	1	1	—	1	—	—	—	1	1	2
Total	16	14	30	5	2	7	3	3	6	24	19	43

M: Male F: Female T: Total

Table 4. Present Status of the Cases in Relation to Several Factors

Factors		Present status							$\chi^2$ -test
		Died	Under treatment		Cured	Unknown	Total		
			With sequelae	Without sequelae					
Association of pulmonary tbc	Present, infectious	2	2	1	—	—	5	NS	
	Present, noninfectious	2	4	7	1	1	15		
	Subtotal	4	6	8	1	1	20		
CSF bacteriology	Absent	6	7	7	2	1	23	NS	
	Positive	4	6	4	—	2	16		
	Negative	1	5	8	1	—	15		
Time from onset till diagnosis	Unknown	5	2	3	2	—	12	NS	
	0-13 days	4	8	6	2	1	21		
	2 weeks ...	3	—	3	1	—	7		
	1 month ...	1	4	4	—	1	10		
	2 months ...	1	1	2	—	—	4		
Unknown	1	—	—	—	—	1			
Total		10	13	15	3	2	43		

8/27 (30%) で、前者で有意に肺結核の合併率が高くなっている ( $\chi^2=6.6$ ,  $p<0.01$ )。また陽性の者のうち感染源が確認された者は、11/16 (69%)、陰性・不明の者では 12/27 (44%) で、両者の間に有意差は認められなかった ( $\chi^2=1.5$ ,  $p>0.05$ )。

## 2. 後遺症等からみた予後

全観察対象43人のうち、調査時点で死亡していた者は10人 (23%)、治療中で後遺症を有する者は13人 (30%)、治療中であるが後遺症のない者は15人 (35%)、治癒した者は3人 (7%)、不明が2人 (5%) であった (表3)。発病から死亡までの期間は、1例のみ8カ月という例が

みられた他はすべて3週間から4カ月の間に分布していた。また後遺症の内容をみると、痙攣を伴う重症身心障害8人、同じく痙攣を伴う精神発達遅滞1人、その他4人であった。

予後には性別にみて有意の差はみられない。年齢別にみると、死亡率 (致命率) は0~4歳で7/30 (23%)、5~14歳で3/13 (23%) で全く等しい ( $\chi^2=0.14$ )。死亡と後遺症を持つ者の率についてみると0~4歳では19/30 (63%)、5~14歳で4/13 (31%) で、0~4歳児の方が予後が悪い傾向がみられるが有意差ではない ( $\chi^2=2.7$ )。0~1歳と他の比較も同じ成績である。

Table 5. Reason for Having Never Been Vaccinated

Reason	0—4	5—9	10—14 yrs	Total
Already tuberculin-positive	4	—	2	6
Doubtful tuberculin reaction	—	—	1	1
Had no chance of mass vaccination	7	—	—	7
Not attended mass vaccination	12	2	—	14
Unknown	4	1	1	6
Total	27	3	4	34

Table 6. Identification of Source of Infection

Identified						Not ident'd	Unknown	Total
Father	Mother	Grand-father	Grand-mother	Others	Total			
9	4	5	1	4	23	13	7	43

後遺症・死亡よりみた予後と肺結核合併の有無との関連はない(表4)。また予後と髄液所見との関係を見ると、髄液中の結核菌が陽性の者で予後不良例(死亡+後遺症あり)が63%、陰性・不明で48%であつたが有意差ではない( $\chi^2=0.35$ , 表4)。発病から診断までに要した期間と予後の間にも有意の関連はない。

### 3. BCG 接種

対象例中 BCG 接種を以前に受けた者は8人(19%)、0~4歳に限ると3/10(30%)であり、全国の0~3歳児の推定接種率69%と比べてもかなり低い。接種状況不明の1人を除き、BCG 未接種の34人についてその理由をみたのが表5である。接種の機会のないまま発病した者が21人(63%)で最も多いが、最初のツ反応ですでに陽性であり BCG を接種しなかつた者が6人(18%)みられていることが注目される。これらの者で抗結核薬の予防投薬を受けた者は皆無であつた。

BCG 接種歴の有無と予後の間に有意の関連はみられない。

### 4. 感染源との接触状況

感染源と推定される結核患者との接触が確認された患児は23人(53%)あり、残りは確認されないか、不明の者である(表6)。推定感染源としては父母が最も多く13人、次いで祖父母6人であつた。推定感染源の病状をみると、過去6カ月以内に排菌していた者が11人(48%、うち塗抹陽性10人)であつた。また23人中13人(57%)は患児に先立つて発見され、残り10人(43%)は患児より遅れて発見されている。

## 考 察

### 1. 対象症例の背景因子

はじめに述べたように1979年の結核登録に関する年末報告で初めて結核性髄膜炎の全国的な発生状況が知られ

ることになつたが、これまで諸家により行なわれた特別の調査の成績との比較可能性をみるべく、それらの成績と今回の対象症例の背景の比較を行なつた。ここでとり上げる調査としては、①松島<sup>2)</sup>(1974、75年の全国の小児科医のアンケート調査、計79例)、②山登<sup>3)</sup>(都立小児病院の1948年以降の入院例、総数146例で時代による細分あり)、③小林<sup>4)</sup>(1966年以降の取扱い例に関する全国31病院のアンケート、計127例)、④小原<sup>5)</sup>(都立小児病院の1923年以降の症例、総数24例)とした。これらは時代も完全には一致せず、また調査の間で症例の重複もあるが、一応個別にとり上げることにした。

年齢分布とくに0~4歳の患者の割合は、本報告の70%に対し山登75%(1966年以降に限れば95%)、小林(83%)、小原(83%)、松島(87%)であり、本報告では高年齢の患者の割合が高いことが示される。同じ0~4歳の中でも0歳と1歳児の割合は本報告では57%であるが、山登(1969年以降67%)、松島(71%)と一般的にいつて調査例では低年齢に偏っている。低年齢症例が登録からもれやすいことによるのか、逆にアンケートに協力する病院の扱う症例に低年齢児への偏りがあることによるのか、いずれとも判断はつきかねる。次に診断の根拠として重要な髄液の結核菌の検出率をみると、本報告での52%(成績判明したものにつき)に対して、調査例では山登(1966年以後)55%、小原30%、小林47%、松島42%と大差はない。肺の病変の合併率では、本報告では47%であつて、山登93%、小原88%に比べてはるかに低い。これは一つには、本報告では登録時点での合併の有無のみをみているのに対し、調査ではかなりの臨床経過にわたる恐らく慎重な観察による判断をとり入れていることによると思われる。同様に、届出例においては髄膜炎のみがとくに注目されて肺病変の合併などが届出票から省略されたり失念されるような事態によつて、肺合併症の

Table 7. Basic Statistics of Tuberculous Meningitis in Recent Several Years

Year	(A) TB meningitis deaths (Vital statistics)		(B) Notified meningitis cases (Without lung TB)	
	0-14	0-4 yrs	0-14	0-4 yrs
	1975	16	12	28
76	18	13	32	21
77	15	13	39	27
78	7	7	29	23
Average (1975~78)	14	11	32	23

過少評価が起こることも考えられる。髄液の結核菌検査所見が知られた31件中、菌陰性でかつ肺病変の合併がないかもしくは不明の例、すなわち髄膜炎の診断根拠が臨床所見によつたと考えられるものは11件(35%)で、これは小林の30%に似ている。これから考えると、結核性髄膜炎の診断に関しては本報告例での精度は、他の調査の例のものとは大差ないものとみてよいと思われる。これは下に述べる予後の比較からも支持される。

患児のBCG既接種率は、本報告では19%（既往不明を除く）で、これは山登6.8%、小林9.7%、松島8.2%よりも高い。本報告ではBCG接種の機会により多く曝されている高齢児がより多く含まれていることによるものと思われる。小原の調査も17%と高いが、これは乳児期の接種率が全国一高い東京都からの発生例を多く含んでいるためであろう。なお、本報告のBCG既接種は、いくつかの都府県での0~14歳の肺結核新登録例での既接種率41%<sup>13)</sup>に比べて低い（非有意）。

患者発生に前後した感染源（疑いを含む）患者の発見状況では、本報告では53%に発見されているのに対し、山登61%、小林63%（1966~71年）、68%（1967~78年）、小原71%と同様の状況となつている。また予後を見ると死亡率（致死率）でみる限り、本報告24%、山登29%（1966年以降では18%）、小林33%、松島27%と余り差はみられない。

以上の比較からみて、諸家の調査と本報告の症例の間には年齢分布、肺病変合併の頻度等で相違がみられるが、これには日常診療中の義務的報告と研究協力としての回答という差も関与するものと思われ、それ以外の大きな質的差異はないと考えられる。

## 2. 結核性髄膜炎の発生状況

0~14歳での結核性髄膜炎の罹患率は、1979年では患者数43をもとにした0.16（人口10万対）、0~4歳では30をもとにした0.34である。この値の信頼性を既存の統計資料により若干吟味する。表7(A)欄は人口動態統計による結核性髄膜炎の死亡件数を示す。1975~78年の平均

値を、それぞれの年齢階級での致命率（1.参照）で割ることにより、発生数を推定できるが<sup>6)</sup>、それによると0~14歳60人、0~4歳47人と推定され、それぞれが1979年の届出数43、30と比較されることになる。

1975年からは髄膜炎患者で肺結核（肺門リンパ節・胸膜炎を含む）を合併しない者の発生数が登録の統計から知られるが、これは表7(B)欄のとおりである。これと1.でみた肺結核の合併率を用いて、発生数を推定することもできる。その結果は0~14歳60人、54人となる。上記2つの推定は比較的よく一致しており、人口動態と登録という異なつた統計資料がともにそれだけ信頼性が高いことを示唆している。またこの推定値は、1979年の登録患者数に比べて明らかに大きいと、減少傾向と、偶然変動によるものと考えられる。今後の動向、とくに髄膜炎死亡率との関係からみた罹患率の推移を見守りたい。

Radkovský や Stýblo は0~4歳の結核性髄膜炎の死亡率と同じ時代の結核感染危険率は一定の比を保つことを指摘した<sup>7,8)</sup>。さらに Stýblo は0~4歳の結核性髄膜炎罹患率(対10万)と結核感染危険率(%)の比は、BCGの普及していない西欧での状況下では5:1であるとしている<sup>9)</sup>。日本の感染危険率は沖縄県での観察<sup>10)</sup>と、これを支持するいくつかの疫学的傍証<sup>6,11)</sup>により1979年では約0.18%と推定される。これから、0~4歳の髄膜炎罹患率として上記2様の推定値の平均値50.5と人口9,605千人とから得た0.53を用いると、結核性髄膜炎罹患率(0~4歳, 対人口10万):感染危険率(%)≒3:1となる。上に述べたかつての西欧の状況に比して髄膜炎の発生が小さい分は、日本のこの年齢層に対するBCG接種の普及、生活水準の高さ等による一般的抵抗力の高さ等に帰することができよう。

国内でも東西日本でみられた結核性髄膜炎の格差は、松島<sup>2,12)</sup>の示唆する乳児期のBCG接種の普及の差の他、やはり東西日本の結核流行状況の格差によるものと当然考えなければならぬ。例えば1979年の肺結核患者の罹患率は東日本43.6(人口10万対)、西日本74.3で、両者の比は1:1.7であり、これは届出による結核性髄膜炎(0~14歳)の罹患率の東西の比1:1.6に比較される。

## 3. 予後

本調査の患者の予後を調査時点での状態の分布でみると、治癒43%、後遺症あり32%、死亡24%であつた。山登の成績ではそれぞれ47%、23%、29%；また小林のものは31%、35%、33%であつて3者よく似た分布を示している。ただし松島によれば22%、52%、27%であり、他の3者より予後不良である。予後に関連する要因としては、年齢がとり上げられ、小林、山登らの成績では0~4歳の致命率はそれ以上の年齢のものより高い（非有意、例えば小林では29.5%対22.7%、山登では32.1%対21.6%）としているが、今回の調査例ではこのような傾

向はみられない。0～1歳と他を比較しても同様である。また山登は予後に関連する要因として髄液中結核菌の有無を確認しているが、本調査では確認しえなかつた。BCG 接種の有無が予後に関係しないことは本調査も山登の成績も一致した所見であつた。

#### 4. 予防の可能性

結核性髄膜炎の予防のための特異的方策としては、①結核感染の防止（感染源対策・患者管理）、②結核感染の早期発見と予防投薬、および③未感染者に対する BCG 接種とが考えられる。これらの失敗例が本調査の症例であるが、具体的にそれがどのように起こっているかをまとめてみた。個々の防止策については「成績」の項でみたとおりであるが、これらはお互いに相関しあいながら起こっている。調査票から自動的にこれらの失敗があつたか否かを判定しうるように、上記①～③の対策の失敗を次のように定義してみる。(i)患者発見に先立つて推定感染源患者が発見されている場合(水準1)、これにさらに患児よりおかれて感染源と思われる患者が発見された場合(水準2, 日常の患者発見の失敗を含める)、(ii)発病前ツ反陽性でありながら予防投薬がされていない(その他の場合は(i)や(iii)に包含される)、(iii)集団接種の機会があつたのに出席しなかつた(水準1)、さらに何らかの理由で BCG 接種をうけていないものを加えた場合(水準2, 生後早期の接種体制の不備)。

これらの条件の「失敗」に該当するものは各個にみてゆくと(i)の水準1=13人, 同水準2=23人, (ii)=6人, (iii)の水準1=14人, 同水準2=34人となるが、これはそれぞれの方策がきちんと実施されていれば(効果を100%とした場合)、それだけの人数の患者発生が防ぎえた可能性を示すものといえる。このような見方にたてば(iii)の水準2, すなわち極く早期の BCG 接種体制が完全に実施されることの予防効果が最も大きく、(i)の水準2, すなわち患者発見と家族の管理の徹底強化が実現されることがこれに次ぐ。ただし、これらのすべての失敗のいずれにも該当しない患者が、(i), (iii)の水準がともに1の場合で18人, 同じく2の場合で5人おり、いうならば「防ぎようのなかつた、不運な症例」がその程度いることにも注目しなければならない(これらの症例は、いずれの水準についてみても、髄液中菌陽性率、致死率等においては、むしろ何らかの「失敗」のある群

よりも高い傾向がある——ただし非有意)。特異的方策の普及のみでは防ぎきれぬ部分がそれだけあることを意味しているわけで、結核対策内部にあつては、方策の質的向上を、そして広く小児科を中心とした臨床医療全般の向上によつて、予防、発見、治療がさらに改善され、この病気による損失と犠牲を最小限にいとめることを念願して止まない。さらに、今回のような全国規模の届出情報の集中化とそれに基づく調査は、偏りの少ない貴重な成績を提供しうるものであり、今後もひき続きこのような様式の資料の集積によるサーベイランス体制の強化が望まれる。

調査に御協力を頂いた都道府県、市保健所の関係者に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 厚生省公衆衛生局結核成人病課編, 結核の統計1980, 結核予防会, 1980.
- 2) 松島正視: 小児結核性髄膜炎の発生状況について, 小児保健研究, 36: 149, 1977.
- 3) 山登淳伍: 小児の結核性髄膜炎, 小児科臨床, 30: 121, 1977.
- 4) 小林 裕: 結核性髄膜炎の予後, 小児科, 21: 1515, 1980.
- 5) 小原 洋・雉本忠市: 小児の結核性髄膜炎, 小児科, 21: 1509, 1980.
- 6) 青木正和: わが国における結核の感染・進展の最近の様相, 結核, 54: 527, 1979.
- 7) Radkovský, J.: Tuberculosis meningitis mortality as index of the incidence of tuberculous infection in Czechoslovakia, Bull Int Union Tuberc, 41: 275, 1968.
- 8) Stýblo, K. et al.: Transmission of Tubercle Bacilli, Bull Int Union Tuberc, 42: 5, 1969.
- 9) Stýblo, K.: TSRU Progress Report, 1973.
- 10) 森 亨: 沖縄における結核感染の疫学的様相, 結核, 46: 357, 1971.
- 11) 青木正和: 結核のサーベイランス, 結核予防会, 1980.
- 12) 松島正視: 再び乳幼児の BCG 接種について, 日本医事新報, No. 2895, 93, 1979.
- 13) 昭和52年度厚生科学研究「乳幼児結核の実態把握とその予防対策に関する研究」報告(班長青木正和), 1978.